



MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

CARACTERÍSTICAS, COMPORTAMIENTO E INTERACCIONES DE LAS LÁGRIMA ARTIFICIALES LIPÍDICAS



DIANA IVONNE CHIRIBOGA PROAÑO

JOAN TORRENT Y JAVIER HOYO
DEPARTAMENTO DE INGENIERIA QUIMICA

Fecha de lectura
27/06/19



MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISION

CARACTERISTICAS, COMPORTAMIENTO E INTERACCIONES DE LAS LAGRIMA ARTIFICIALES LIPIDICAS

RESUMEN

La película lagrimal tiene como principal función la protección y nutrición de la superficie ocular, por lo que cuando existe una alteración tanto de su fisiología como de sus propiedades físicas tiene como consecuencia provocar la patología conocida como ojo seco.

La causa principal del ojo seco está dada por la evaporación de la lágrima, generada principalmente por la alteración de la capa lipídica debido a la disfunción de las glándulas de Meibomio, lo que ocasiona que exista una ruptura de la película lagrimal antes del parpadeo y así la película lagrimal se vuelve inestable, dando molestias como la sensación de cuerpo extraño, picor, ardor etc.

El tratamiento principal para el ojo seco es el uso de lágrimas artificiales, que puede ser en diferentes presentaciones, es decir, colirios, ungüentos y espráis. En un ojo seco más severo se utiliza lágrimas artificiales lipídicas las cuales ayudan a que la película lagrimal se estabilice y mejore la sintomatología.

En el presente estudio se analizó el comportamiento a nivel de película de Langmuir de tres lágrimas artificiales lipídicas en spray Optrex Actimist con distinto nombre comercial y aplicación; las cuales son: Optrex rojo para ojos secos e irritado, Optrex amarillo para el pico de ojos y lagrimeo, Optrex verde para ojos cansados y molestos, donde se pudo observar que las lágrimas presentan una buena fluidez y no presentan diferencias apreciables a nivel de película Langmuir.



MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISION

CARACTERÍSTIQUES, COMPORTAMENT I INTERACCIONS DE LES LLÀGRIMES ARTIFICIALS LIPÍDIQUES

RESUM

La pel·lícula lacrimal té com a principal funció la protecció i nutrició de la superfície ocular, de manera que quan hi ha una alteració tant de la seva fisiologia com de les seves propietats físiques té com a conseqüència provocar la patologia coneguda com a ull sec.

La causa principal de l'ull sec ve donada per evaporació de la llàgrima generada principalment per l'alteració de la capa lipídica, a causa de la disfunció de les glàndules de Meibomio. El que fa que hi hagi un trencament de la pel·lícula lacrimal abans del parpelleig i així la pel·lícula lacrimal es torna inestable, donant molèsties com la sensació de cos estrany, picor, cremor etc.

El tractament principal per a l'ull sec és l'ús de llàgrimes artificials que pot ser en diferents presentacions, és a dir: col·liris, ungüents i esprais. En un ull sec més sever s'utilitza llàgrimes artificials lipídiques les quals ajuden a que la pel·lícula lacrimal s'estabilitzi i millori la simptomatologia

En el present estudi es va analitzar el comportament a nivell de pel·lícula de Langmuir de tres llàgrimes artificials lipídiques en esprai Optrex Actimist amb diferent nom comercial i aplicació; les quals són: Optrex vermell per ulls secs i irritats, Optrex groc per al picor d'ulls i llagrimaig, Optrex verd per ulls cansats i molestos, on es va poder observar que les llàgrimes presenten una bona fluïdesa i no presenten diferències apreciables a nivell de pel·lícula Langmuir.



MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISION

CHARACTERISTICS, BEHAVIOR AND INTERACTIONS OF THE LIPIDIC ARTIFICIAL TEARS

ABSTRACT

The main function of the tear film is to protect and nourish the ocular surface, so when there is an alteration in both its physiology and its physical properties, it has the consequence of causing the pathological phenomenon known as dry eye.

The main cause of dry eye is given by evaporation of the tear generated mainly by the alteration of the lipid layer due to the dysfunction of the Meibomian glands. This causes a breakage of the tear film before the blink and thus the tear film becomes unstable, giving discomfort as the sensation of foreign body, itching, burning etc.

The main treatment for dry eye is the use of artificial tears that can be in different presentations: eye drops, ointments and sprays. In a more severe dry eye, artificial lipid tears are used which help the tear film to stabilize and improve the symptomatology

In the present study we analyzed Langmuir's film-level behavior of three artificial lipid tears in Optrex Actimist spray with different commercial name and application; which are: Optrex red for dry and irritated eyes, yellow Optrex for the itching of eyes and tearing, green Optrex for tired and annoying eyes, where it was observed that the tears present a good fluidity and do not present significant differences as a Langmuir film.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	2
3. MARCO TEORICO	2
3.1. Característica de la película lagrimal.....	2
3.2. Ojo seco	4
3.2.1. Clasificación	4
3.2.2. Factores de riesgo	5
3.2.3. Sintomatología	5
3.2.4. Tratamiento	6
3.3. Lágrimas artificiales	6
3.4. Película Langmuir	8
3.4.1. Cálculos teóricos monocapa	8
3.4.2. Módulo de compresibilidad	9
4. MATERIALES Y METODOS	10
4.1. Diseño del estudio	10
4.2. Instrumentos	10
4.3. Materiales	11
4.4. Método	15
5. RESULTADOS	16
6. DISCUSIÓN	25
7. CONCLUSIONES	26
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	27
9. ANEXOS	29

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el uso de diferentes tipos de lágrimas artificiales ha sido importante puesto que los problemas oculares son mucho más frecuentes, ya que estamos inmersos en los distintos cambios ambientales y factores externos, como por ejemplo el uso de una lente de contacto, uso extendido de ordenadores, uso de aire acondicionado etc. Todo esto provoca que la lágrima no mantenga su fisiología normal, es decir, que no mantenga su superficie lisa, refractiva y ópticamente buena.

Según datos recopilados en el año 2007 sobre el ojo seco se aprecia que aproximadamente 3,23 millones de mujeres y 1,68 millones de hombres de más de 50 años de EEUU padecen de ojo seco (DEWS, 2007).

En este estudio vamos a hablar sobre el comportamiento que realizan las lágrimas artificiales lipídicas, puesto que la capa lipídica es una de las más importantes en el sistema lagrimal. La capa lipídica de la lágrima es producida por las glándulas de Meibomio y las de Zeiss, teniendo como principal función evitar la rápida evaporación de la fase acuosa de la lágrima y mejorar la estabilidad de esta (Herranz, 2005).

La capa lipídica está formada por distintas fases y estas son: una fase polar hidrofílica que está en contacto con la capa acuomucinoso y otra fase no polar hidrofóbica que es más superficial y se encuentra en contacto con el aire.

Una característica importante por tomar en cuenta para la fabricación de las lágrimas artificiales es la viscosidad. La lágrima humana es ligeramente más viscosa que el agua. Las mejores lágrimas artificiales son las isoviscosas o hiperviscosas ligeras puesto que aportan una mejor lubricación. Si son excesivamente viscosas, las lágrimas artificiales ofrecen una excesiva resistencia a ser extendidas por el parpadeo y por tanto producen visión borrosa (Torras, 2006).

En la composición de algunas lágrimas artificiales lipídicas el componente importante es el fosfolípido, es decir la lecitina de soja la cual se compone principalmente de fosfatidilcolina o PC. La lecitina de soja se obtiene a partir de los granos de soja por una extracción mecánica o química utilizando hexano, y esta tiene un alto contenido de PC.

La técnica de Langmuir es utilizada para el estudio del comportamiento físico-químico de los lípidos producidos por las glándulas de Meibomio y la interacción con las proteínas de la lagrima (Julien, 2016). Esta técnica también se ha utilizado para el estudio en el comportamiento de los lípidos de las lágrimas artificiales lipídicas comerciales como Innox, Optrex, Opticalm y Zero (Torrent, 2016).

2. OBJETIVOS

- Estudiar las características, composición, comportamiento e interacciones de las lágrimas artificiales lipídicas a través de un estudio experimental mediante la técnica de Langmuir.
- Obtener e interpretar las isotermas de presión superficial-área de los tres tipos de lágrimas artificiales lipídicas comercializadas bajo el nombre de Optrex, pero con diferentes finalidades.
- Analizar si existen diferencias entre ellas a nivel de películas Langmuir.

Por lo que la hipótesis en este estudio experimental se va a basar en la valoración de las diferentes lágrimas artificiales lipídicas mediante la técnica de Langmuir, lo que nos permitirá observar si muestran diferencias a nivel fisicoquímico ya que en composición no presentan diferencias evidentes o son muy pequeñas.

3. MARCO TEORICO

3.1. Característica de la película lagrimal

La película lagrimal es el primer medio refringente del sistema óptico con un espesor aproximado de 7 a 10 μ l, un pH medio de las lágrimas de 7,35 y teniendo como función principal la de defensa y nutrición de la córnea. Para que la película lagrimal tenga una forma y estabilidad adecuada, debe mantener sus propiedades físicas dentro de los valores normales, sobre todo la tensión superficial (TS) (Tiffany, 2006). La lagrima se extiende a través de la superficie conjuntival, corneal y se elimina por los puntos lagrimales. El 95% de la lagrima es producido por las glándulas lagrimales y el 5% por las glándulas lagrimales accesorias y las células de la conjuntiva (Garcia, 2013).

Los componentes de la lagrima son: agua, electrolitos, enzimas, mucinas, proteínas (lisozima, inmunoglobulinas, citoquinas, lipocalina, proteasas, neurotransmisores (SP, CGRP), pequeñas moléculas (como el retinol o la vitamina C) y lípidos (polares, no polares, ácidos grasos y triglicéridos), entre otros (Mayorga 2008). Esta composición puede cambiar al momento que exista un aumento de flujo lagrimal, que puede ser por diferentes causas que cambian la función de la lágrima.

La película lagrimal está formada por tres capas:

- **Capa mucinosa:** Es una capa fina de moco que recubre las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva, está compuesta por una

glicoproteína. La mucina es secretada esencialmente por las células caliciformes conjuntivales y glándulas lagrimales las cuales pueden participar en su producción. La función del moco es aumentar de forma suficiente la tensión superficial de la córnea, para que la secreción lagrimal acuosa se extienda espontáneamente en su superficie, al reducirse la tensión superficial de las lágrimas.

- **Capa acuosa:** Contiene esencialmente sales y proteínas. Proviene de la secreción acuosa que generan primariamente las glándulas lagrimales principales y accesorias. Es un componente esencialmente pasivo que se difunde por la córnea gracias a las fuerzas de tensión superficial y por el parpadeo. La capa acuosa es responsable de las variaciones en el grosor de la lágrima, aparentes por su extrema delgadez o exceso. Por sus propiedades intrínsecas, una lágrima acuosa es inestable y, por sí sola, no puede proteger eficazmente la superficie corneal si no existe una capa mucinosa adecuada.
- **Capa lipídica:** Deriva principalmente de la secreción de las glándulas de Meibomio, aunque también participan las glándulas de Zeiss y Moll. Sus componentes lipídicos sirven para estabilizar la capa acuosa y retardar su evaporación (Baños et al, 2002).

Según Herranz (2005) actualmente la película lagrimal es una bicapa, es decir que está formada por una capa lipídica y una capa mucino-acuosa donde el componente acuoso esta empapado en la capa mucosa la cual actúa a modo de esponja (Figura 1).

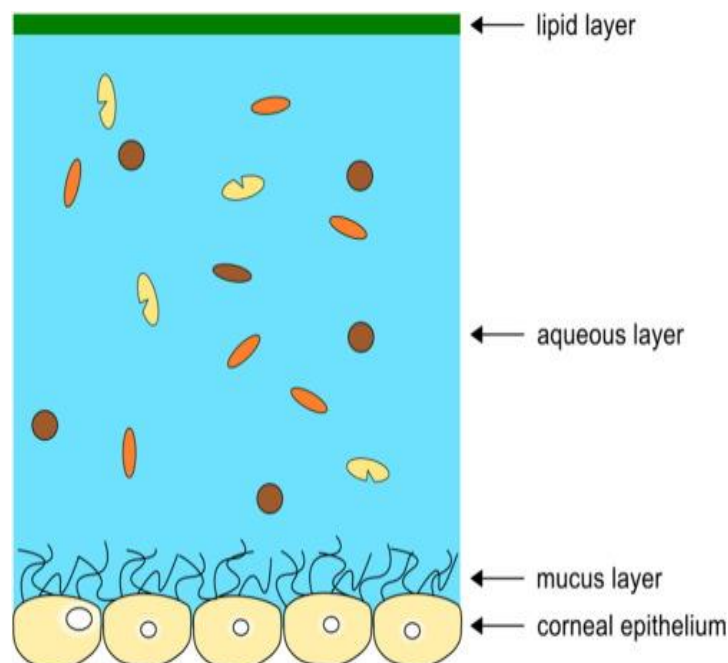


FIGURA 1: Capas de la película lagrimal (Cwiklik, L. 2016)

3.2. Ojo seco

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos (Craig et al., 2017).

3.2.1. Clasificación:

Varios autores consideran que para la clasificación del ojo seco se debe tomar en cuenta sus causas etiológicas, mecanismos desencadenantes e inestabilidad de la lágrima.

- **Causas etiológicas:** De acuerdo a Santodomingo (2008) el ojo seco puede ocurrir como consecuencia de un aumento de la evaporación debido por:
 - Causas intrínsecas como la disfunción de las glándulas de Meibomio, desordenes de la apertura palpebral y la baja frecuencia de parpadeo.
 - Causas extrínsecas como la deficiencia de vitamina A, interacciones con fármacos tópicos, lentes de contacto y conjuntivitis alérgica.

Otra causa etológica es el déficit de la secreción de película lagrimal que se debe por el síndrome de Sjögren, deficiencia de la glándula lagrimal principal o secundaria, obstrucción de los conductos de la glándula lágrima y la hiposecreción sensorial o motora.

- **Mecanismos desencadenantes:** Existen dos principales mecanismos que son:
 - Hiperosmolaridad de la lagrima, está dado por dos clases principales de ojo seco que son:
 - Acuosa - ojo seco deficiente: esta clase de ojo seco se debe a la disfunción de la lagrima lo que hace que la hiperosmolaridad lagrimal sea causada por el volumen reducido de las lágrimas, y esto se debe principalmente por el síndrome de Sjögren, que es una enfermedad orgánica de la glándula lagrimal, la obstrucción de la salida de la lágrima y la interferencia del mecanismo homeostático.

- Evaporación de la película lagrimal en presencia de una glándula lagrimal en normal funcionamiento, pero una deficiencia de la capa lipídica pues ya existe una disfunción de la glándula de Meibomio (Bron, 2015).
- Inestabilidad de la lagrimal: esta se debe cuando se produce una ruptura de la película lagrimal antes del parpadeo dando lugar a la alteración de la superficie epitelial, y para considerarlo película lagrimal inestable la rotura debe ser inferir a los 10 segundos (Santodomingo, 2008).

3.2.2. Factores de riesgo:

Según la Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea (2017) los factores de riesgo del ojo seco se pueden dividir en modificables y no modificables, es decir:

- **No modificables:** Edad, sexo femenino, raza asiática, disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) y síndrome de Sjögren.
- **Modificables:** Deficiencia de andrógenos; uso de ordenadores; uso de lentes de contacto; tratamiento hormonal sustitutivo, factores ambientales (como la contaminación, el síndrome del edificio enfermo o la sequedad ambiental); fármacos, como antidepresivos o antihistamínicos, y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; cirugía refractiva o fármacos anticolinérgicos

3.2.3. Sintomatología:

En un estadio inicial, las primeras manifestaciones consisten en la sensación de cuerpo extraño en el ojo, picor, ojo rojo y lagrimeo excesivo. Las molestias aumentan cuando el paciente permanece leyendo o delante de una pantalla de televisión u ordenador durante cierto tiempo (Triviño, 2003).

En el estudio tomado en cuenta en la revista médica de oftalmología se indica que existe un aumento en la prevalencia de los síntomas en pacientes con ojo seco vs pacientes sanos o con otra patología ocular, teniendo en cuenta que se debe proteger la película lagrimal a la superficie ocular, lo que provoca una alteración que puede llevar a complicaciones como son: infecciones, ulceraciones, cicatrización, sensibilidad a la luz y pérdida visual (Córdoba, 2014).

3.2.4. Tratamiento:

Para el tratamiento del ojo seco se debe tomar en cuenta las diferentes causas por las cuales está provocado esta patología. Según Herrera et al (2002) tiene medidas de tratamiento que lo divide en:

- Higiénico-dietético: evitar corrientes de aire, evitar la sequedad y polución ambiental, masajear los párpados para estimular la liberación de la lágrima.
- Tratamiento local o sustitutivo:
 - Lágrimas artificiales: colirios, ungüentos, espráis
 - Agentes mucolíticos locales
 - Agentes antiinflamatorios e inmunosupresores: esto para un tratamiento en crisis agudas
 - Colirios vitamínicos que tienen una acción protectora sobre el epitelio corneal y tiene un mecanismo antioxidante
 - Agentes estimulantes de la secreción lagrimal
 - Tapones de silicona que se colocan en los puntos lagrimales para evitar la eliminación excesiva de la lagrime
- Tratamiento quirúrgico
 - Oclusión de punto y canalículos lagrimales, esta puede ser permanente o transitoria
 - Transferencia del punto lagrimal al dique seco, esto consiste en desplazar la porción vertical de los canalículos y el punto lagrimal hacia adelante
 - Escisión canalicular que es la extirpación del punto y el canalículo hasta su entrada en el saco
 - Dacriocistectomía y dacriocistorrinostomía: se aplica a pacientes con ojo seco severo y dacriocistitis a repetición.
 - Reducción de la fisura palpebral

3.3. Lágrimas artificiales

Las lágrimas artificiales son generalmente soluciones hipotónicas o isotónicas formadas por electrolitos, surfactantes, preservantes y algún agente viscoso que prolongue el tiempo de residencia en el ojo. (Baños et al, 2002)

Las características fisicoquímicas de las lágrimas artificiales deben cumplir ciertos requisitos ya que deben intentar ser iguales que lagrime natural, y estos requisitos son:

- **pH:** Debe ser neutro o ligeramente alcalino para alterar lo menos posible el epitelio corneal.
- **Tensión superficial:** La lágrima natural tiene una tensión superficial que hace que se extienda por la superficie del ojo y determina su humectabilidad. La tensión superficial que tiene el agua es mucho mayor, por tanto, se forman gotas en contacto con el epitelio corneo conjuntival. Debido a la presencia de factores surfactantes en la lágrima la tensión superficial disminuye lo suficiente para igualar la tensión superficial epitelial.
- **Osmolaridad:** La osmolaridad se da por la presencia de electrolitos, los más utilizados en las lágrimas artificiales son el cloruro de sodio, cloruro potásico, cloruro cálcico y cloruro magnésico. La mayoría de las lágrimas artificiales son hipoosmolares con el objetivo de disminuir la hiperosmolaridad lagrimal del paciente con sequedad ocular y así restablecer la osmolaridad normal fisiológica. La osmolaridad fisiológica de la lágrima oscila alrededor de los 300 mOsm/L. Hemos de tener en cuenta que una osmolaridad menor de 100 mOsm/L irrita el ojo y produce edema corneal.
- **Viscosidad:** La viscosidad es la resistencia a la fricción entre las moléculas que constituyen un fluido. La lágrima natural es ligeramente más viscosa que el agua, las lágrimas artificiales deben ser isoviscosas o hiperviscosas para proporcionar una buena lubricación. Los colirios con una viscosidad superior a esta son considerados hiperviscosos. En el caso de presentar una viscosidad excesiva, la lágrima artificial presentaría dificultad a la hora de ser extendida por medio del parpadeo, produciendo molestia y visión borrosa (Torras 2006).

Lágrimas artificiales lipídicas se usan exclusivamente para los ojos secos severos en especial a los que presenta una disfunción de la glándula de Meibomio, puesto que con su uso ayuda a la estabilidad de la lagrime y a mejorar la sintomatología del paciente. En varios estudios constataron que las emulsiones con componentes lipídicos aumentan el grosor de la capa lipídica (Caramello, 2017).

La forma de utilizar el spray de las lágrimas artificiales lipídicas es: manteniendo el spray a 10 cm de los párpados cerrados y se puede pulverizar una o dos veces (Figura 2). Y el mecanismo de acción que presenta es: los liposomas migran por los márgenes del párpado a través de las pestañas donde alcanzan la película lagrimal y ayuda a la mejora de la

sintomatología y estabiliza la película lagrimal hasta 90 minutos después de la aplicación (Craig, J et al., 2010).



FIGURA 2: *Dispensación de lagrima artificial lipídica en spray*

3.4. Película Langmuir

Los lípidos polares, y entre ellos los fosfolípidos, se extienden sobre agua o una disolución acuosa formando una monocapa. En el siguiente apartado se muestran unos cálculos sencillos relacionando esto con la aplicación de fosfolípidos tipo fosfocolina (tomando como referencia el POPC de masa molecular 760,06 g/mol) con una lágrima en spray.

3.4.1. Cálculos teóricos monocapa

- Cantidad de lípidos en moles y en moléculas que se aplican en un spray: se considera que 10 mL sirven para 100 sprays y la concentración de liposomas es de 10 mg/mL.

$$\frac{1 \text{ spray}}{100 \text{ sprays}} \times \frac{10 \text{ ml}}{100 \text{ sprays}} = 0,10 \text{ ml}$$

$$\frac{0,10 \text{ ml}}{100 \text{ sprays}} \times \frac{10 \text{ mg}}{\text{ml}} = 1 \text{ mg} \times \frac{1 \text{ gr}}{1000 \text{ mg}} = 0,001 \text{ gr}$$

$$\frac{0,001 \text{ gr}}{760,06 \text{ gr}} \times \frac{1 \text{ mol}}{1} = 1,31 \times 10^{-6} \text{ moles en un spray}$$

$$\frac{1,31 \times 10^{-6} \text{ mol}}{1 \text{ mol}} \times \frac{6,022 \times 10^{23} \text{ molec}}{1 \text{ mol}} = 7,88 \times 10^{17} \text{ moléculas en un spray}$$

- Cantidad de lípidos en moles y moléculas que se usa en la formación de una película Langmuir con 6 µl y 7 µl de spray (ver apartado 5) en un área de unos 20 cm².

- **Volumen 6 µl**

$$\frac{6 \mu\text{l}}{1000 \mu\text{l}} \times \frac{1 \text{ ml}}{1000 \mu\text{l}} = 6 \times 10^{-3} \text{ ml} \times 10 \frac{\text{mg}}{\text{ml}} = 0.06 \text{ mg}$$

$$\frac{0.06 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times \frac{1 \text{ gr}}{1000 \text{ mg}} \times \frac{1 \text{ mol}}{760.06 \text{ gr}} = 7.89 \times 10^{-8} \text{ moles}$$

$$\frac{7.89 \times 10^{-8} \text{ mol}}{1 \text{ mol}} \times \frac{6.022 \times 10^{23} \text{ molec}}{1 \text{ mol}} = 4.90 \times 10^{16} \text{ moléculas}$$

- **Volumen 7 µl**

$$\frac{7 \mu\text{l}}{1000 \mu\text{l}} \times \frac{1 \text{ ml}}{1000 \mu\text{l}} = 7 \times 10^{-3} \text{ ml} \times 10 \frac{\text{mg}}{\text{ml}} = 0.07 \text{ mg}$$

$$\frac{0.07 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times \frac{1 \text{ gr}}{1000 \text{ mg}} \times \frac{1 \text{ mol}}{760.06 \text{ gr}} = 9.20 \times 10^{-8} \text{ moles}$$

$$\frac{9.20 \times 10^{-8} \text{ mol}}{1 \text{ mol}} \times \frac{6.022 \times 10^{23} \text{ molec}}{1 \text{ mol}} = 5.54 \times 10^{16} \text{ moléculas}$$

Si consideramos que la superficie del ojo tiene un área inferior, alrededor de 2 cm², vemos que la cantidad de lípidos se reduce a un 1/10.

Como vemos, la cantidad de lípidos dispensados en una acción de spray es muy superior a la cantidad que hace falta para formar una monocapa de éstos, por lo que en un spray se dispensa un gran exceso de lípidos.

3.4.2. Módulo de compresibilidad

Para la identificación de las fases que la monocapa sufre se utiliza el inverso del módulo compresibilidad que esta expresada por la siguiente ecuación:

$$C_s^{-1} = -A \left(\frac{d\pi}{dA} \right)$$

Los valores de las fases según el módulo de compresibilidad, yendo de la fase más fluida a la menos fluida, son (Figura 3):

- Fase gaseosa (G): entre 0 – 12,5 mN/m
- Fase liquido expandido (LE): 12.5 a 50 mN/m
- Fase liquido condensado (LC): 100 a 250 mN/m
- Fase solida (S): valores superiores a 250 mN/m (Vitovic, et al. 2006).

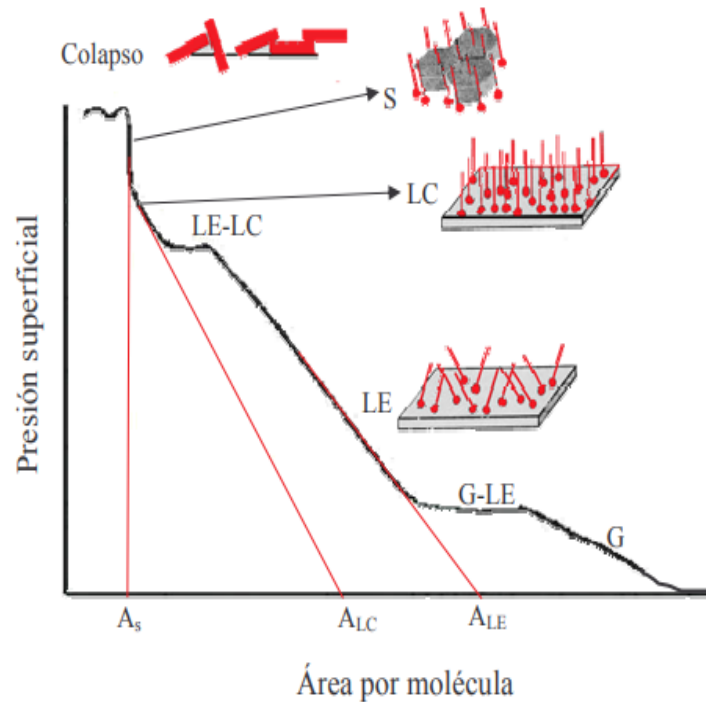


FIGURA 3: Fases de la isoterma

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. Diseño del estudio

Es un estudio experimental donde se estudió el comportamiento físico-químico de tres lágrimas lipídicas Optrex por medio de la obtención de isothermas de Presión superficial-Área, y sus correspondientes curvas de compresibilidad.

4.2. Instrumentos

El equipo de Langmuir que se utilizó para la obtención de las isothermas está formado por un canal o cubeta de KSV-NIMA (figura 4), dos barreras móviles y una balanza de "Wilhelmy" (figura 5) con un papel de filtro "Whatman #1". Este equipo se encuentra situado dentro de un soporte anti-vibratorio completamente cerrado para evitar que ingrese corrientes de aire (Figura 6).

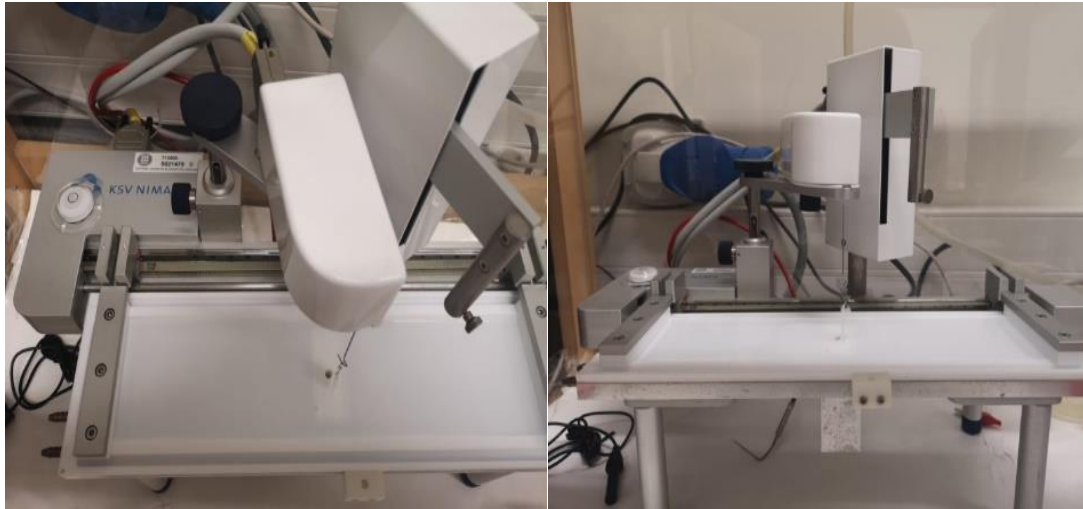


FIGURA 4: Cubeta de teflón

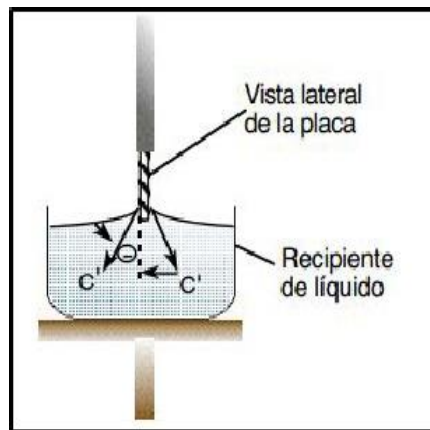


FIGURA 5: esquema balanza Wilhelmy

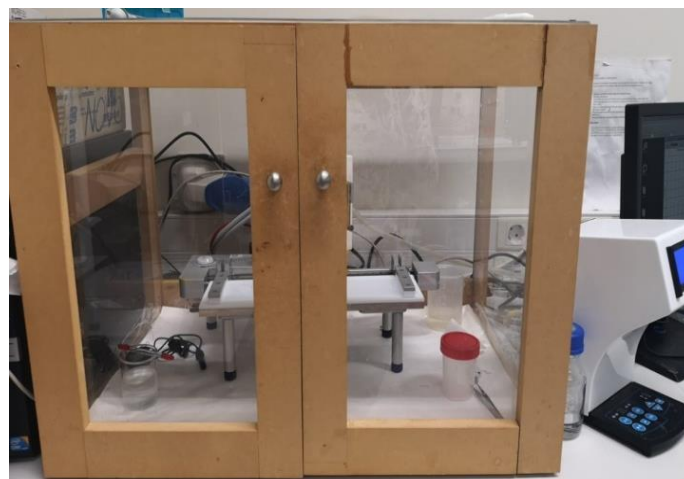


FIGURA 6: Soporte anti vibratorio

4.3. Materiales

- Tres lágrimas artificiales lipídicas Optrex (Fabricante: Optima Medical Swiss AG, Distribuidor: Reckitt Benckiser Healthcare) nombradas a continuación con su composición y concentración de cada uno de sus componentes (Tabla 1).

CARACTERISTICAS	OPTREX (Picor + lagrimeo)	OPTREX (Ojos cansados + molestos)	OPTREX (Ojos secos e irritados)
Composición 1 ml	10 mg lecitina de soja	10 mg lecitina de soja	10 mg lecitina de soja
	8 mg cloruro de sodio	8 mg cloruro de sodio	8 mg cloruro de sodio
	8 mg etanol	8 mg etanol	8mg etanol
	5 mg Fenoxietanol	5 mg Fenoxietanol	5 mg Fenoxietanol
	0.25 mg palmitato de vitamina A	0.25 mg palmitato de vitamina A	0.25 mg palmitato de vitamina A
	0.02 mg vitamina E	0.02 mg vitamina E	0.02 mg vitamina E
	agua purificada	agua purificada	agua purificada
		5 mg pro-vitamina B5(dexapantenol)	

Tabla 1: Composición lágrimas lipídicas Optrex

- Optrex Rojo (Ojos secos e irritados) correspondiente a Isoterma 1 (Figura 7).



FIGURA 7: Optrex Rojo

- Optrex amarillo (picor de ojos y lagrimeo) correspondiente a Isoterma 2 (Figura 8).



FIGURA 8: Optrex Amarillo

- Optrex verde (ojos cansados y molestos) correspondiente Isotherma 3 (Figura 9).



FIGURA 9: Optrex verde

- Estructuras químicas

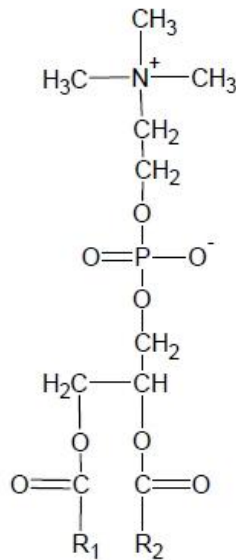


FIGURA 10: Fosfatidilcolina "PC"

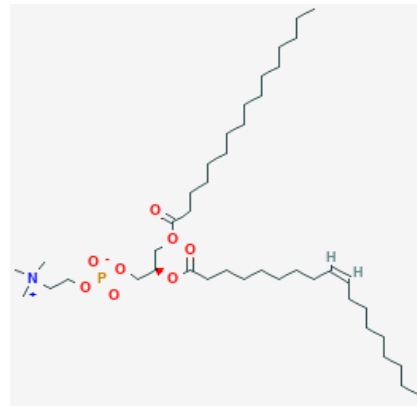


FIGURA 11: Palmitoioleoifosfatidilcolina "POPC"

- Se utilizó para el experimento diferentes subfases:

- Agua ultra pura (que se obtiene del sistema Mili Q (Figura 12)): pH 5,8



FIGURA 12: Sistema Mili Q

○ Cloruro de sodio (NaCl):

- Casa comercial: Sigma Aldrich (Figura 13).
- Pureza: $\geq 99,5\%$
- pH de la disolución: 5,83
- Concentración: 0,9% w/v, equivalente en molaridad a 0,153M.
- Los cálculos para la preparación de 1 litro son:

$$0.9 \frac{\text{gr}}{100\text{ml}} \frac{1000\text{ml}}{1\text{lt}} = 9\text{gr de NaCl}$$



FIGURA 12: Envase Cloruro de Sodio NaCl

○ Buffer fosfato salina (PBS):

- Casa comercial: Fisher BioReagents (Figura 13).
- Composición: Buffer fosfato (0,01M), cloruro de potasio (0.0027M), cloruro de sodio (0,137M).
- pH de cada pastilla: 7,4
- Para la preparación de la subfase se usó 5 pastillas en un litro de agua ultra pura, ya que en las indicaciones del envase nos indica que se debe usar 1 pastilla por cada 200 ml.



FIGURA 13: Envase PBS

4.4. Método

Para medir las isotermas de área-presión superficial se utilizó un canal de KSV-NIMA de teflón, modelo KN 2002 (área 273 cm²) que tiene dos barreras móviles y una balanza de “Wilhelmy” con un papel de filtro “Whatman #1” que sirve para la detección de la presión superficial. Además, tiene un software KSV NIMA LB donde se regulan los controles y análisis de datos en el mismo.

Con el fin de comenzar con el experimento se realiza un protocolo de limpieza el cual se describe a continuación:

- Se enciende el equipo.
- Se añade agua ultra pura con el uso de guantes y se la elimina.
- Limpiar con cloroformo (2 veces) la piscina y se espera 5 minutos para que el cloroformo se evapore.
 - En un vaso precipitado con 80 ml de agua ultra pura se coloca el papel de filtro en contacto para que se vaya mojando mientras esperamos que la cubeta se encuentre limpia, y así no tener variaciones en la presión.
- Limpiar con acetona (2veces) y esperar 5 minutos.
- Añadir agua ultra pura para eliminar cualquier sobrante de impureza que pueda quedar.
- Se coloca el gancho con el papel de filtro en el electrobalanza.
- Se coloca aproximadamente 120 ml de agua y en el caso de existir burbujas o partículas de polvo se succiona la superficie.
- Para verificar la limpieza de la piscina se debe ir al software poner en “ISO” donde se debe cambiar la velocidad de las barreras a 100 mm/min. Se coloca en cero tanto la presión como la distancia de las barreras. Se debe vigilar que mientras se cierran las barreras la presión no suba de 0 ya que esto comprueba que se encuentra limpia la piscina.

Para formar la monocapa se utilizó los espráis de los tres tipos de lágrimas Optrex. Cada lágrima se recogió previamente haciendo spray en un vial para cada uno. A continuación, se usa una pipeta de 10 µl para su extracción. La cantidad que se usó para la monocapa fue de 7 µl, se añade casi tocando la subfase y se espera 15 minutos para que los lípidos se extiendan.

En la obtención de la isoterma se debe cambiar los parámetros en el software, es decir:

- Nombre el experimento
- Tipo de subfase
- Características del compuesto, que en nuestro caso tomamos como referencia el POPC (palmitoiloleoilfosfatidilcolina) el cual tiene similitud con los compuestos de las lágrimas en estudio.
 - Masa molecular: 760,10
 - Concentración: 10 mg/ml
 - Volumen: 7 μ l
- Velocidad de barreras: 15 mm/min.
- Ciclos que se van a realizar: en este caso realizamos un ciclo completo.

Al pasar los 15 minutos de espera, para que el lípido se extienda, se procede a la compresión de las barreras hasta que llegue al colapso, donde la monocapa se va a romper y los lípidos se superponen, luego las barreras se van descomprimiendo para continuar con el ciclo de retorno. Tiempo estimado por cada isoterma es de 25 minutos aproximadamente.

En el caso de crear otras isotermas con la misma o diferente subfase se debe eliminar primero la monocapa y después la subfase mediante succión, a continuación, retirar el papel de la electrobalanza y ponerlo en el vaso de precipitación. Se realiza de nuevo el protocolo de limpieza.

En las diferentes subfases se mide el pH, con un pHmetro calibrado, de cada una de ella, lo que nos da de resultado:

- Agua ultra pura: pH 5,81
- NaCl: pH 5,83
- PBS: pH 7,4

5. **RESULTADOS**

En la siguiente figura 14 se puede observar las isotermas de cada tipo de lagrima Optrex obtenidas con un volumen de 7 μ l sobre la subfase agua a una temperatura de 23°C (temperatura ambiente).

En las isotermas se puede ver que la presión superficial inicial es de 0 mN/m, esto corresponde a la fase de gas-liquido expandido lo que es difícil apreciar en el experimento. A medida que las barreras se van cerrando la monocapa se va comprimiendo, pero esta fase de gas-liquido expandido se mantiene hasta: Isoterma 1: 31 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$, Isoterma 2: 33 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$; Isoterma 3: 26 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$. A partir de estos valores las isotermas comienzan a subir la presión lo que causa

que cambien a una fase líquida expandida, luego la presión sube hasta llegar al punto de colapso, es decir que la monocapa sufre una ruptura, y esto se produce en las tres isoterms a $7 \text{ \AA}^2/\text{molécula}$ a una presión de 45 mN/m .

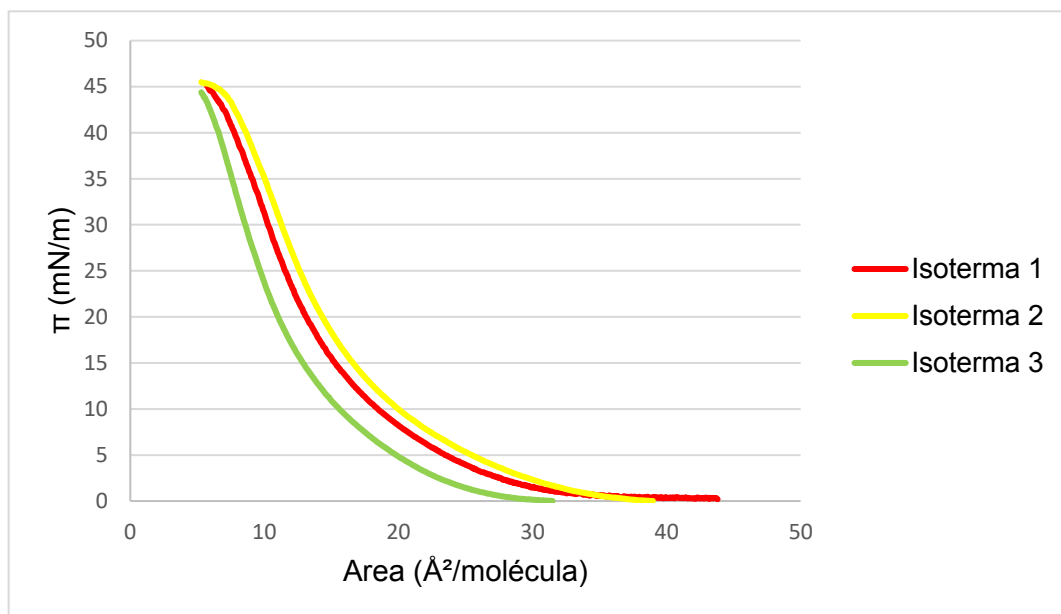


FIGURA 14: Isoterms lágrima artificial Optrex subfase H_2O $T 23^\circ\text{C}$

En la figura 15 se representa la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} de la figura 14, donde se puede observar que los valores máximos de C_s^{-1} no sobrepasan los 50 mN/m esto corresponde a la fase líquida expandida, lo que nos indica que al estar en la subfase de agua los liposomas se comprimen más al no actuar las fuerzas iónicas y por lo tanto la monocapa tiene un comportamiento fluido.

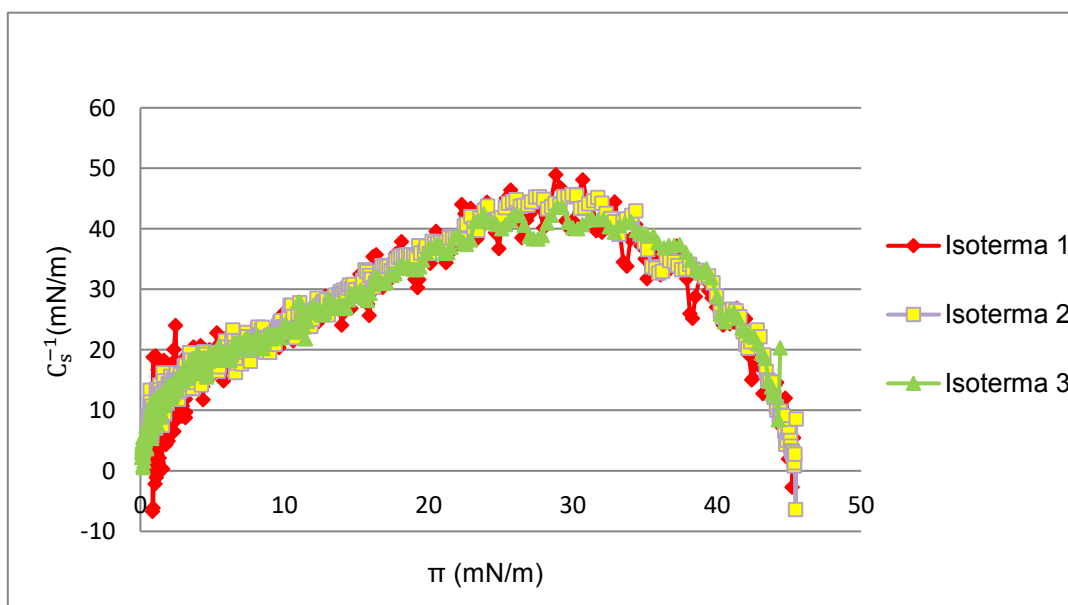


FIGURA 15: Inversa del módulo compresibilidad de las isoterms de la figura 14

En la figura 16 las isothermas de cada tipo de lagrima Optrex obtenidas con un volumen de 6 μl sobre la subfase cloruro de sodio (NaCl) a una temperatura de 23°C (temperatura ambiente). La primera isoterma presenta una presión superficial inicial de 1 mN/m, en la segunda isoterma su presión superficial es de 1 mN/m y la tercera isoterma la presión superficial es de 3 mN/m, todas en un área inicial de 51 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$. Lo que nos indica que los lípidos en la subfase de NaCl han producido un efecto de expansión de la monocapa, esto corresponde a la fase de líquido expandido y a medida que se cierran las barreras la presión superficial sube hasta llegar al colapso de la monocapa. Podemos ver una pequeña diferencia en el colapso ya que en las isothermas 1 y 2 es de 17 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$ a una presión de 45 mN/m y la isoterma 3 es de 18 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$ a una presión de 43 mN/m.

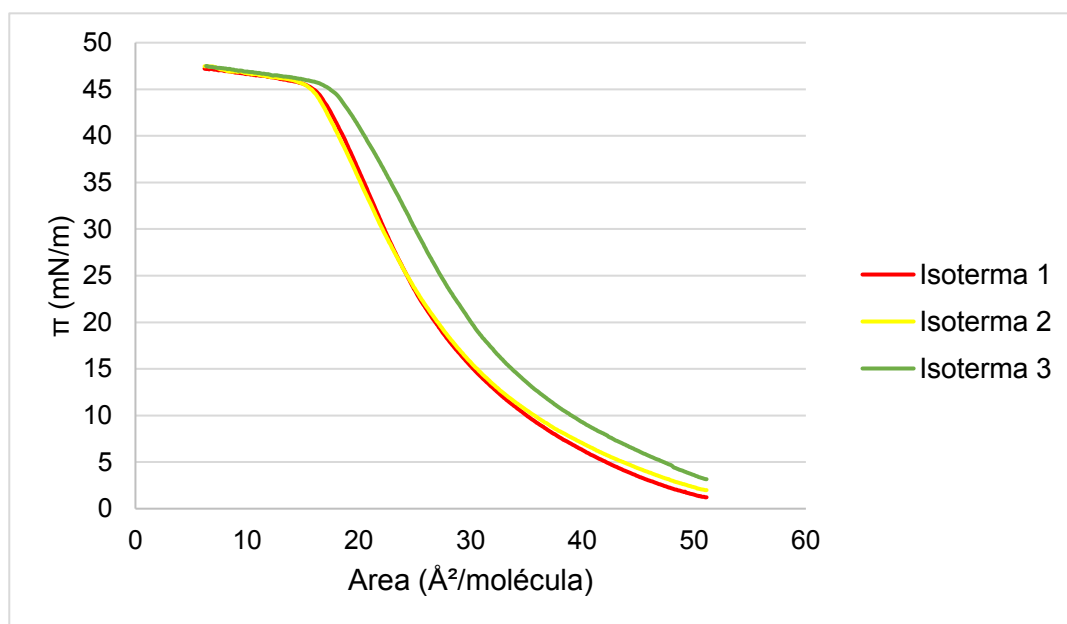


FIGURA 16: Isothermas lágrimas Optrex subfase NaCl T 23°C

En la figura 17 se representa la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} de la figura 16, donde se puede observar que los valores máximos de C_s^{-1} esta sobre los 50 mN/m que corresponde a la fase líquido expandido.

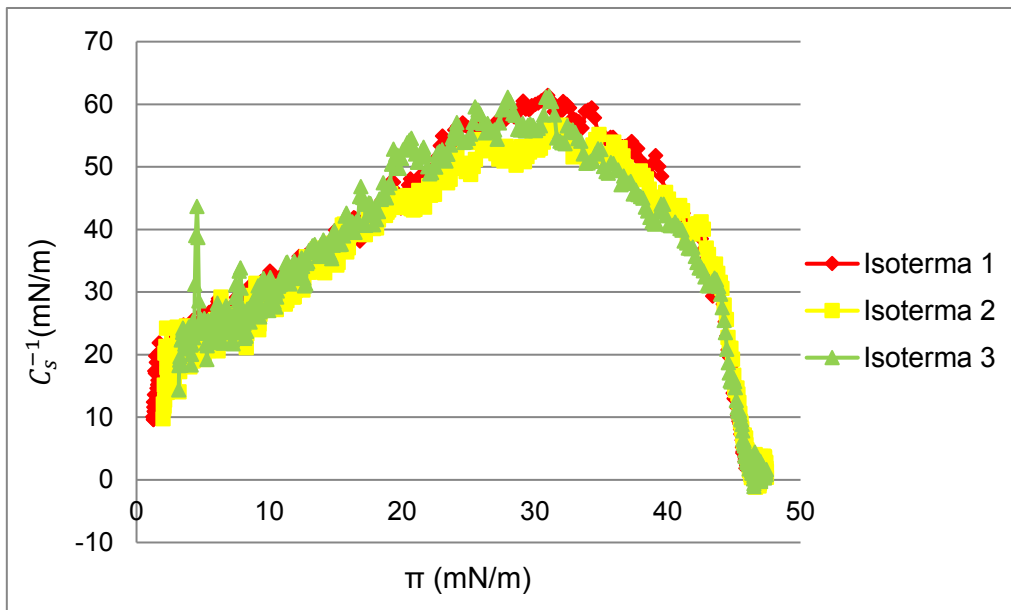


FIGURA 17: Inversa del módulo compresibilidad de las isotermas de la figura 16

En la figura 18 las isotermas de cada tipo de lágrima Optrex obtenidas con un volumen de 6 μ l sobre la subfase Buffer fosfato salina (PBS) a una temperatura de 23°C (temperatura ambiente). La primera y tercera isoterma presenta una presión superficial inicial de 0.8 mN/m y la segunda isoterma su presión superficial es de 1.2 mN/m todas en un área inicial de 51 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$, lo que corresponde a una fase de líquido expandido, y a medida que se cierran las barreras la presión superficial sube hasta llegar al colapso de la monocapa a 9 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$ a una presión de 44 mN/m.

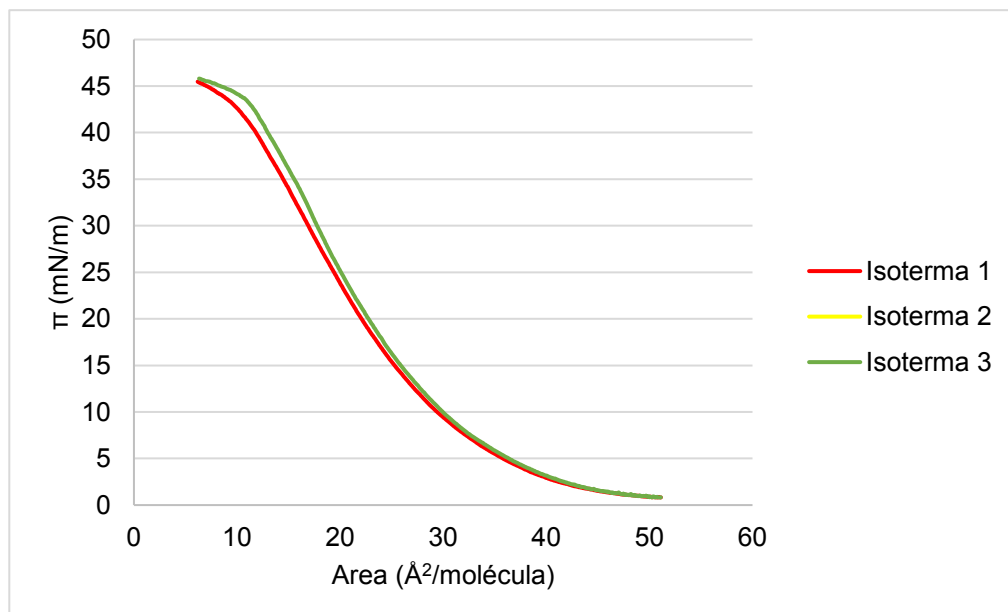


FIGURA 18: Isotermas lágrimas Optrex subfase PBS T 23°C

En la figura 19 se representa la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} de la figura 18, donde se puede observar que los valores máximos de C_s^{-1} está en 40 mN/m que corresponde a la fase líquido expandido.

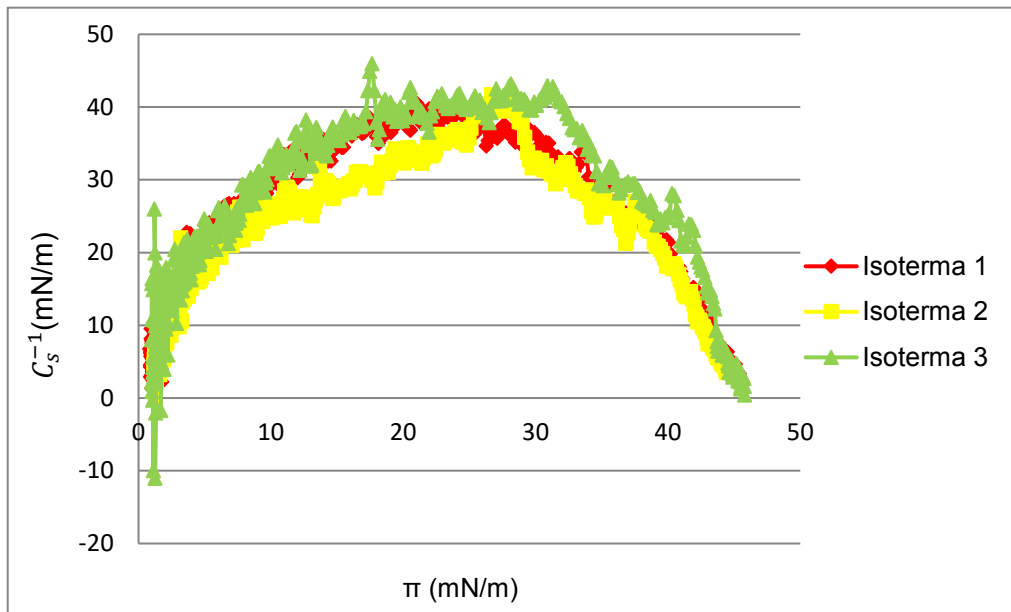


FIGURA 19: Inversa del módulo compresibilidad de las isotermas de la figura 18

En la figura 20 podemos ver las isotermas de las lágrimas artificiales Optrex rojo (isoterma 1) en las distintas subfases (NaCl-PBS- H_2O) en una temperatura de 23°C (temperatura ambiente). Cabe señalar que para la isoterma en subfase NaCl se utilizó un volumen de 7 μ l. La presión inicial de la isotermas con subfase H_2O y PBS es de 0 mN/m y la isoterma de subfase NaCl es de 1.22 mN/m, lo que corresponde a una fase de líquido expandido y a medida que se cierran las barreras la presión superficial sube hasta llegar al colapso existiendo diferencias entre ellas es decir en la subfase NaCl está en 17 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$, subfase H_2O está en 7 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$ y en la de subfase PBS es de 9 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$ todas en una presión de 43 mN/m.

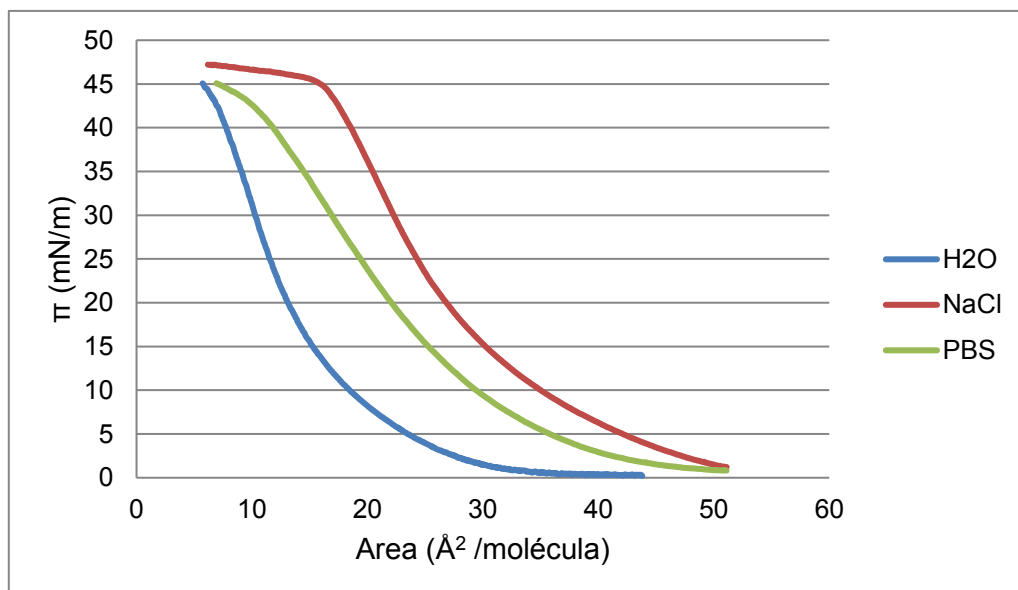


FIGURA 20: Isotermas lagrime Optrex rojo en subfases H_2O -NaCl-PBS T 23°C.

En la figura 21 se representa la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} de la figura 20, donde se puede observar que los valores máximos de C_s^{-1} en subfase de agua y PBS está entre 30 y 40 mN/m y la isoterma en subfase NaCl que es ligeramente mayor pero aun así sigue correspondiendo a la fase líquido expandido.

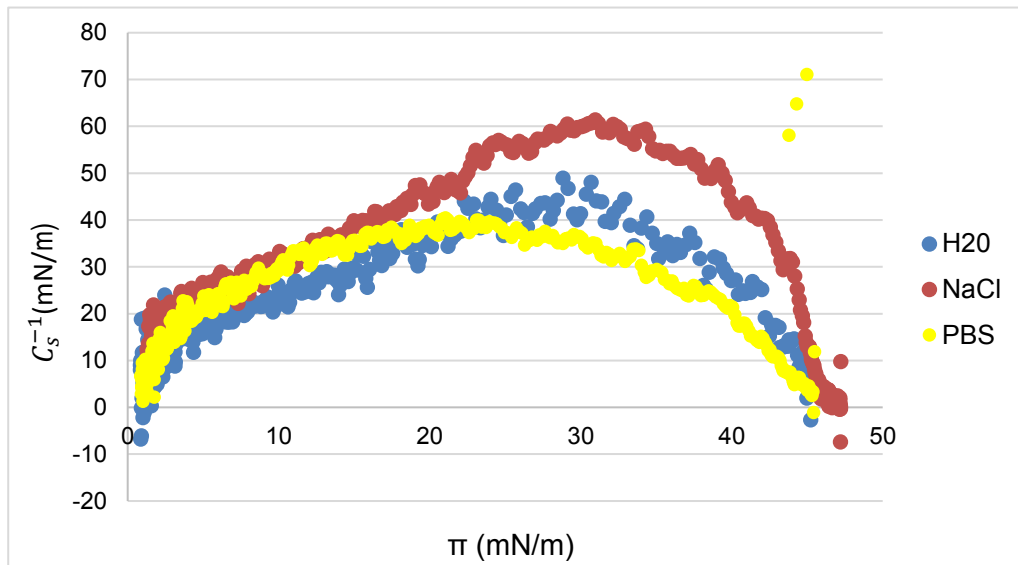


FIGURA 21: Inversa del módulo compresibilidad de las isotermas de la figura 20

En la figura 22 se puede observar las isotermas de cada tipo de lagrima Optrex obtenidas con un volumen de 7 μl sobre la subfase agua a una temperatura de 32°C, tienen una presión superficial inicial es de 0 mN/m, lo que corresponde a la fase de gas-líquido expandido, a medida que las barreras se van cerrando la monocapa se va comprimiendo y esta fase se mantiene en la isoterma 1 y 3 hasta el área 33 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$ y en la isoterma 2 la fase de gas-líquido expandido llega hasta el área 37 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$. Las isotermas comienzan a subir la presión cambiando la fase y llegando al colapso de las isotermas en un área de 9 $\text{\AA}^2/\text{molécula}$, pero con una diferencia mínima de presión entre ellas ya que la isoterma 2 tiene una presión de 45 mN/m y las isotermas 1 y 3 una presión de 44 mN/m.

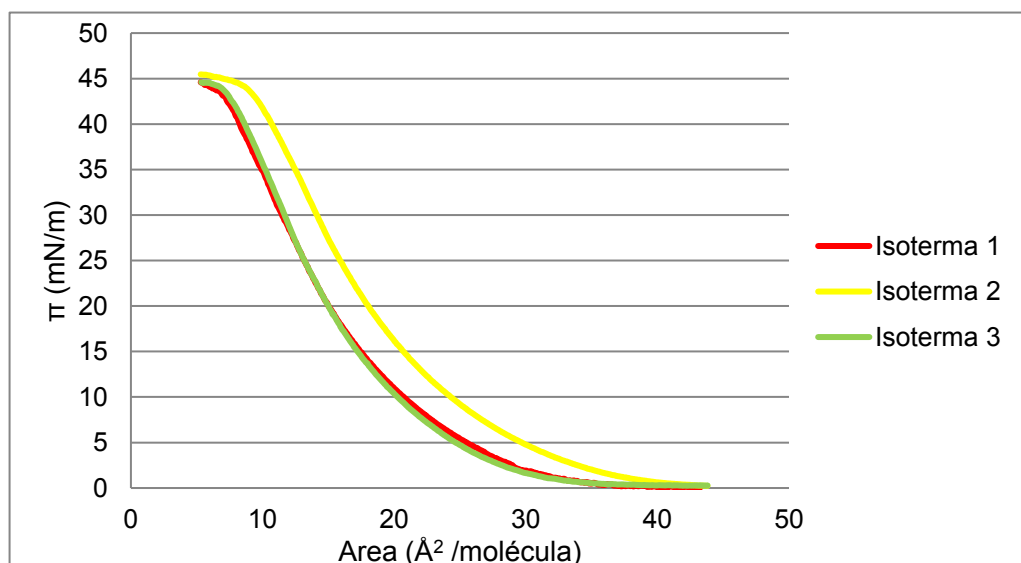


FIGURA 22: Isotermas lágrimas Optrex subfase H_2O T 32°C.

En la figura 23 se representa la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} de la figura 22 donde se puede observar que los valores máximos de C_s^{-1} esta entre 40 y 45 mN/m que corresponde a la fase liquido expandido.

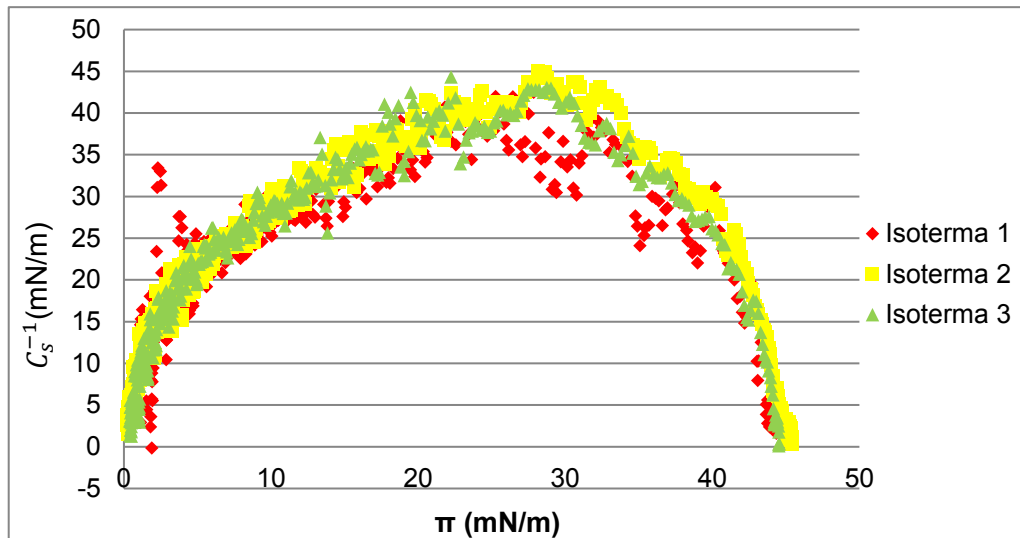


FIGURA 23: Inversa del módulo compresibilidad de las isothermas de la figura 22

En la figura 24 se puede observar las isothermas de la lagrima artificial Optrex rojo (isoterma 1) en diferentes subfases en una temperatura de 32°C. La isoterma en H₂O tiene una presión superficial inicial de 0 mN/m, lo que corresponde a la fase de gas- liquido expandido y mientras las barreras se comprimen la monocapa se va cerrando hasta un área de 32 Å²/molécula cambiando de fase y llegando al colapso en 7 Å²/molécula a una presión de 44 mN/m. La isoterma NaCl tiene una presión superficial de 1 mN/m y la isoterma en PBS tiene una presión superficial de 2 mN/m las dos en un área de 51 Å²/molécula lo cual corresponde a una fase liquido-expandido, pero cada una tiene diferente colapso es decir la segunda isoterma su colapso es en 11 Å²/molécula y la tercera en 19 Å²/molécula en una presión de 41mN/m

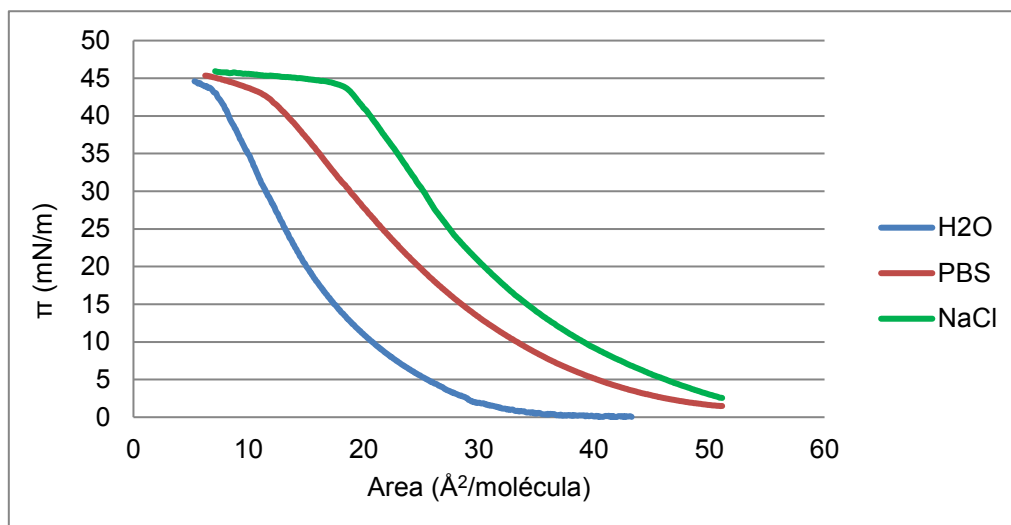


FIGURA 24: Isothermas lagrima Optrex rojo en subfases H₂O-NaCl-PBS T 32°C.

En la figura 25 se representa la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} de la figura 24, donde se puede observar que los valores máximos de C_s^{-1} en subfase de agua y PBS está entre 30 y 40 mN/m y la isoterma en subfase NaCL que es ligeramente mayor pero aun asi sigue correspondiendo a la fase liquido expandido.

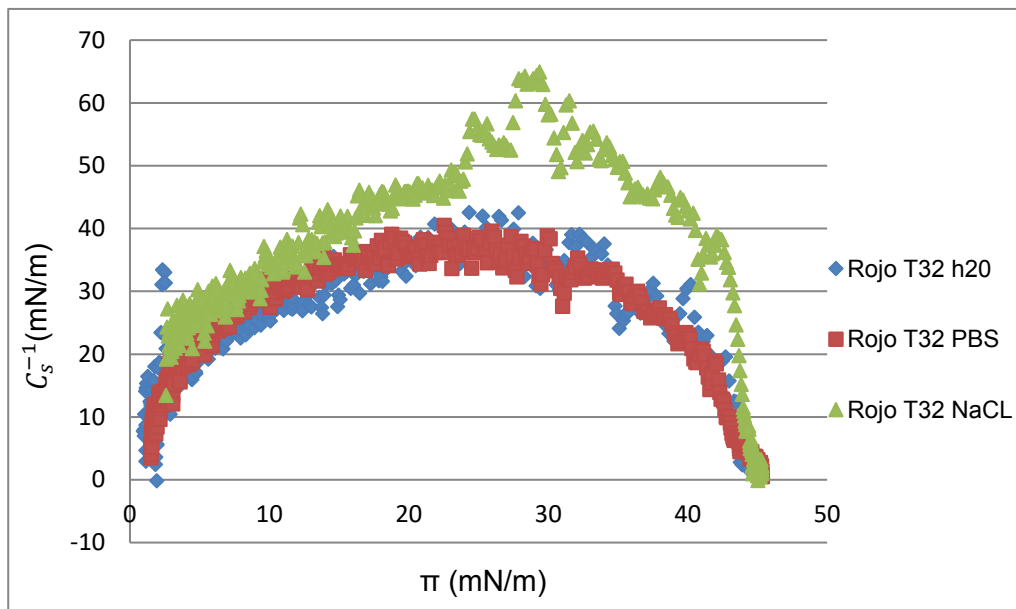


FIGURA 25: Inversa del módulo compresibilidad de las isothermas de la figura 24

En la figura 26 se presenta las isothermas anteriormente presentadas en temperatura 23°C y 32°C en subfase agua donde podemos ver un ligero desplazamiento de las isothermas a 32 °C con respecto con las de 23°C.

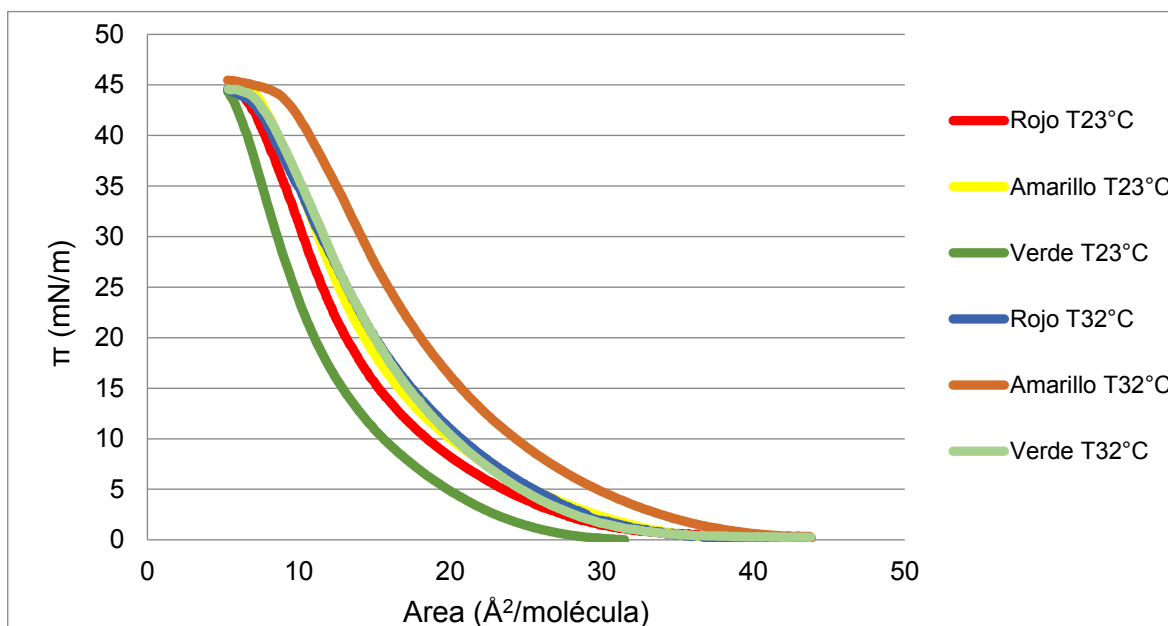


FIGURA 26: Comparación de isothermas de las lágrimas artificiales Optrex subfase H₂O temperatura 23°C y 32°C

En la figura 27 se representa la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} de la figura 26, lo cual podemos ver que los valores máximos de C_s^{-1} se encuentran entre 30 y 40 mN/m, lo que podemos ver que se encuentra en una fase líquido expandido, indicándonos su fluidez.

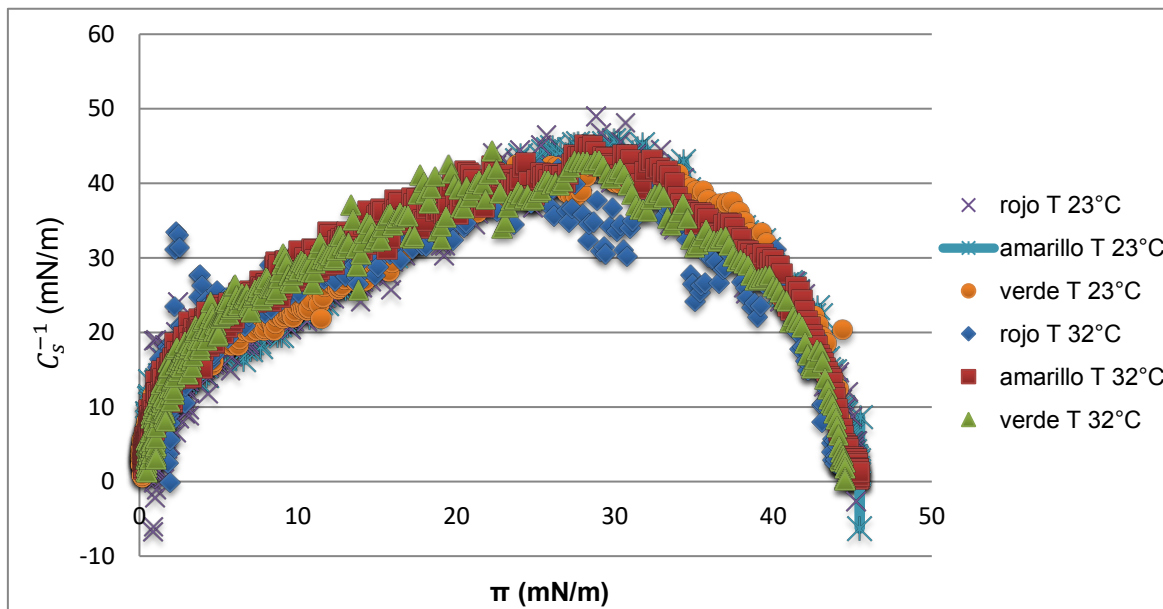


FIGURA 27: Comparación de la inversa del módulo de compresibilidad de la figura 26

En la figura 28 se compara las isotermas de las lágrimas artificiales Optrex rojo anteriormente presentadas en temperatura 23° y 32° C en las diferentes subfases (H_2O -NaCl-PBS) donde podemos ver un ligero desplazamiento de las isotermas a 32 °C con respecto con las de 23°C. Y esto nos indica la influencia que tiene la temperatura.

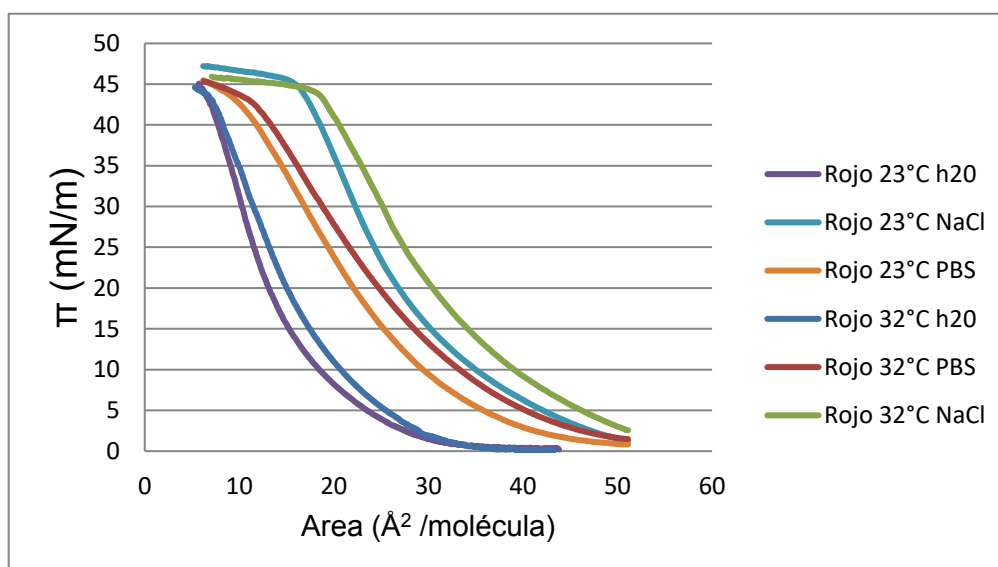


FIGURA 28: Isotermas de las lágrimas Optrex rojo en varias subfases (NaCl-PBS- H_2O) a temperatura 23°C y 32°C

En la figura 29 se representa la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} de la lagrima Optrex rojo en las diferentes subfase (H_2O -PBS-NaCl), comparándolas en las temperaturas 23°C y 32°C. Lo cual podemos ver que los valores máximos de C_s^{-1} en subfase H_2O y PBS en las dos temperaturas se encuentran entre 30 y 40 mN/m y las isothermas en subfase NaCl tienen un ligero aumento en los valores máximos de C_s^{-1} en las dos temperaturas, lo que nos indica que existe una influencia en la subfase pero aun así se encuentran en una fase liquido expandido, indicándonos su fluidez.

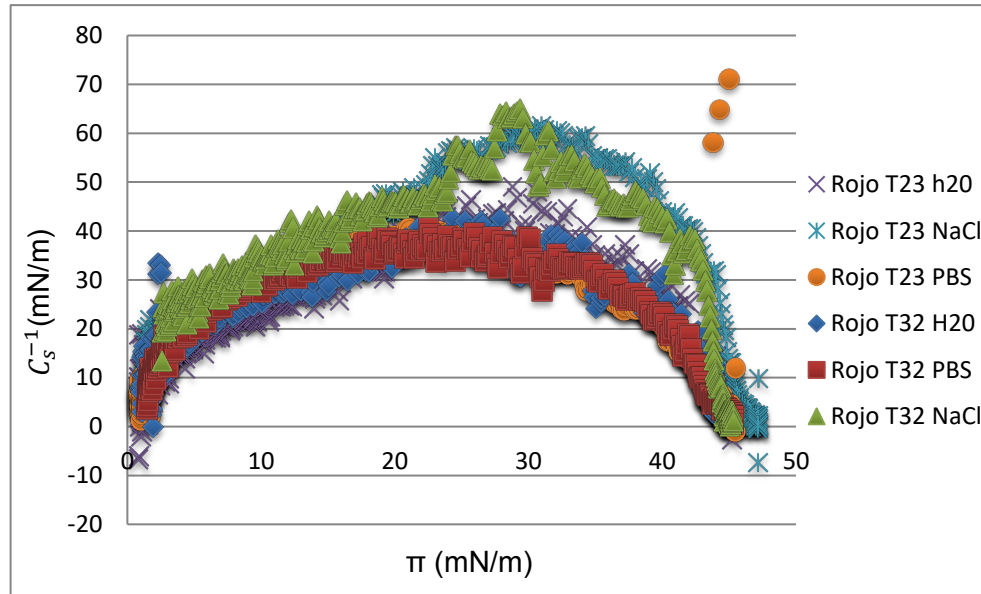


FIGURA 29: Comparación de la inversa del módulo de compresibilidad de la figura 28

6. DISCUSIÓN

Comparando los tres tipos de lágrimas en las diferentes subfases se observa que las lágrimas al estar en influencia con la subfase de NaCl se encuentran más desplazadas que las demás isothermas. Según Redondo-Morata, et al (2012) los iones de Na^+ tienen un fuerte efecto sobre las bicapas de fosfatidicolina (PC), lo que aumenta la interacción lateral de las moléculas de los fosfolípidos. En el estudio llevado a cabo por Böckmann et al. (2003) demostraron que el cloruro de sodio altera las propiedades tanto estructurales como dinámicas de una bicapa lipídica neutra en un grado previamente inesperado. Por lo que podemos indicar que los liposomas se separan entre ellos y así el área inicial es más grande. En la subfase de PBS se observa también un desplazamiento, pero la presión no se ve afectada, este desplazamiento se puede decir que se debe a que en la composición del PBS tiene 0.137M de cloruro de sodio.

Al incrementar la temperatura 32°C podemos observar las isothermas en subfase agua tiene un ligero desplazamiento con respecto a la temperatura de 23°C, pero todas llegan a un colapso de 45 mN/m y en la inversa del módulo de compresibilidad C_s^{-1} podemos ver que al encontrarse en una fase líquido expandido nos indica que

las lágrimas, aunque se encuentren en influencia de la temperatura siguen teniendo fluidez.

Adicionalmente las curvas del módulo de compresibilidad de las diferentes lágrimas presentan más similitudes que en las isotermas lo que nos indica que la fluidez entre cada una de ellas es parecida.

Tomando como referencia al estudio realizado por Torrent, J. (2015) se puede ver que el POPC tiene un colapso en un área de $70 \text{ Å}^2/\text{molécula}$ y presión de 46 mN/m que son valores superiores a las isotermas de las lágrimas tanto en temperatura 23°C como en 32°C . Lo cual indica que los liposomas no se extienden en monocapa, quedando como bicapa o multicapa, es decir que los liposomas no se extienden completamente cuando se deposita en las subfases.

En un estudio anterior (Torrent, 2015) se observaron diferencias a nivel de película Langmuir entre lágrimas lipídicas en spray comercializadas como Innoxia, Optrex y Opticalm. En cambio, en el presente estudio prácticamente no se observan diferencias entre diferentes lágrimas Optrex comercializadas para aplicaciones diferentes.

7. CONCLUSIONES

En el estudio experimental pudimos concluir que las lágrimas Optrex, aunque tengan distinto nombre, aplicación comercial, tienen una composición similar y un comportamiento a nivel de película Langmuir muy parecido.

Pudimos observar que, aunque la lagrima Optrex Verde para ojos cansados y molestos tiene un componente más, pero su efecto a nivel de película Langmuir no es apreciable. Por otra parte, todas ellas tienen buena fluidez, lo que ayudaría satisfactoriamente a mejorar la sintomatología de los pacientes con ojo seco.

En las isotermas de las lágrimas lipídicas Optrex se observa que al encontrarse bajo influencia de la subfase o de la temperatura, sobre cada una de las lágrimas se presentan cambios en el comportamiento a nivel de la película Langmuir al variar la subfase o la temperatura.

En estudios posteriores se podría estudiar si estas lágrimas se comportan de forma diferente a nivel clínico, ya que a nivel físico-químico las diferencias son mínimas, y nos queda la duda de por qué se comercializan en envases diferentes (colores diferentes) para aplicaciones diferentes.

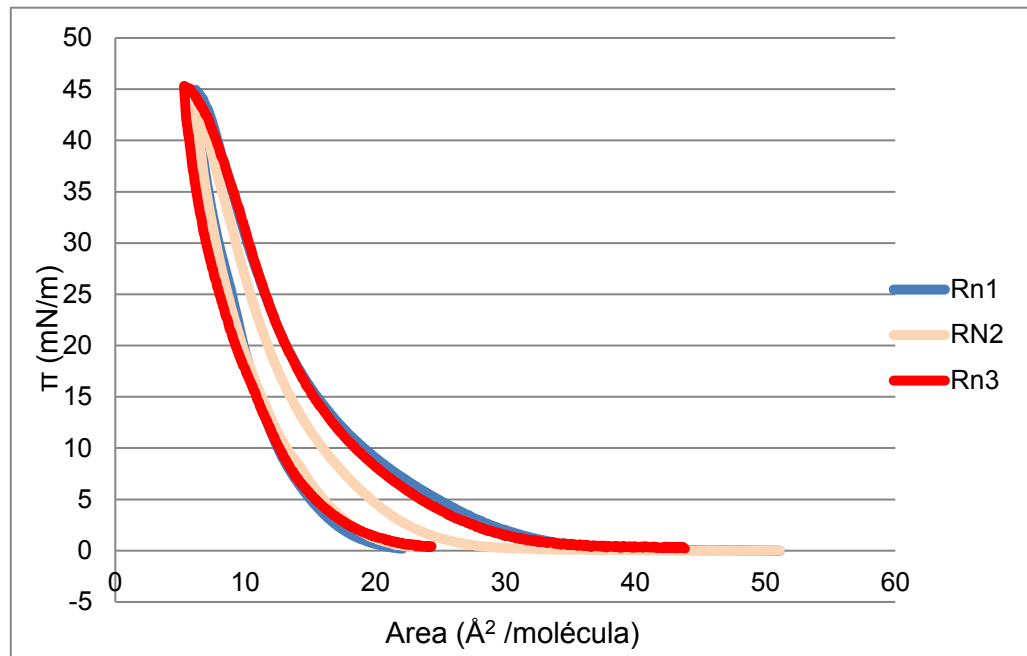
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Baños, J. y March, M. (2002). Farmacología ocular. Editorial UPC. Segunda edición. Barcelona-España. Pag 170-172
- Böckmann, R. A., Hac, A., Heimbürg, T., & Grubmüller, H. (2003). Effect of sodium chloride on a lipid bilayer. *Biophysical Journal*, 85(3), 1647–1655. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(03\)74594-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74594-9).
- Bron, A. (2015). The definition and classification of dry eye disease. Dry eye a practical approach. Editorial Springer. Colin Chan editor. Pag 1-10.
- Caramello, C. (2017). Evaluación de la superficie ocular tras tratamiento palpebral en pacientes con disfunción de las glándulas de meibomio: análisis de pruebas clínicas y parámetros automatizados. (Tesis doctoral). Universidad de Zaragoza, facultad de cirugía, ginecología y obstetricia, España. Recuperado de: <https://zaguan.unizar.es/record/61847/files/TESIS-2017-075>.
- Córdoba, M. (2014). Conociendo el ojo seco. *Revista médica de costa rica y centro América*, 613, 811–816. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc145w>
- Craig, J. P., Purslow, C., Murphy, P. J., & Wolffsohn, J. S. W. (2010). Contact Lens & Anterior Eye Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Contact Lens and Anterior Eye*, 33(2), 83–87. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2009.12.007>.
- Craig, JP, Nelson, JD, Azar, DT, Belmonte, C., Bron, AJ, Chauhan, SK, Sullivan, DA (2017, 1 de octubre). TFOS DEWS II Informe Resumen Ejecutivo. Superficie ocular. Elsevier Inc. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>.
- Cwiklik, L. (2016). Tear film lipid layer: A molecular level view. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 1858(10), 2421–2430. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.02.020>.
- DEWS (2007). Report of the international Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul. Surf.* 5(2), 65.
- Garcia,S.(2013). Lentes de contacto. Primera edición. Universidad de la Salle. Bogotá- Colombia. Pag 44-50
- Herranz, R. (2005). Contactología aplicada. ICM. Madrid-España. pag 24.
- Herrera Soto, Marta, Gómez Cabrera, Clara, Agramonte Centelles, Ileana, & Falcón Márquez, Iraida. (2002). Tratamiento del ojo seco: sus opciones. *Revista Cubana de Oftalmología*, 15(2). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762002000200013&lng=es&tlng=e.
- Julien, A. (2016). Lagrima artificial lipídica. Estudio clínico y fisicoquímica (Trabajo final de máster). Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona, España.

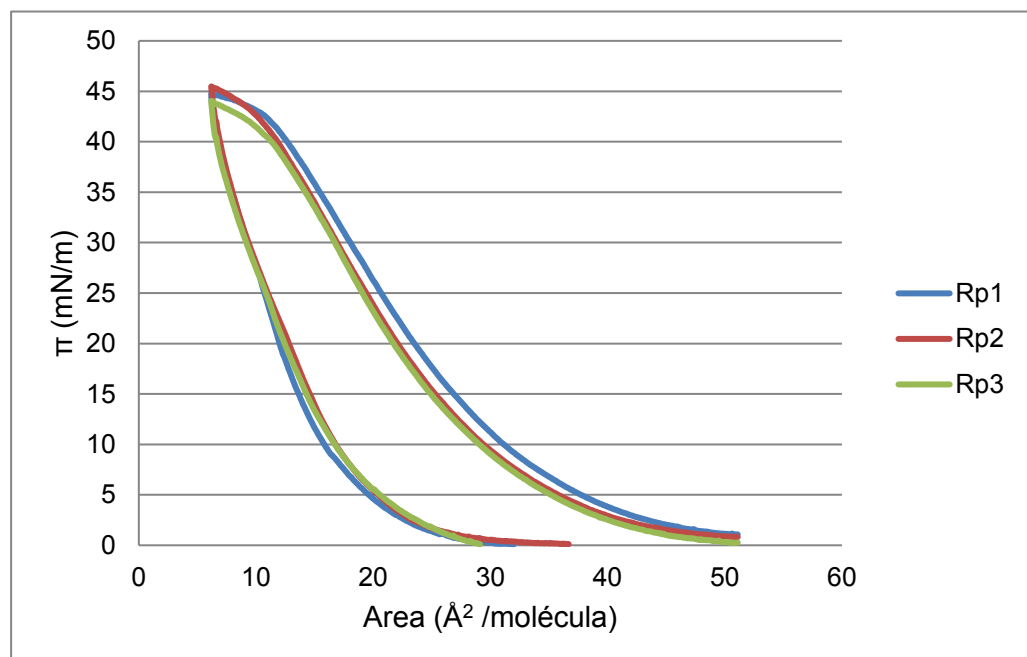
- Mayorga, M. T. (2008). Película lagrimal: estructura y funciones. Dialnet 11, 121–131. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet>.
- Redondo-Morata, L., Oncins, G., & Sanz, F. (2012). Force spectroscopy reveals the effect of different ions in the nanomechanical behavior of phospholipid model membranes: The case of potassium cation. *Biophysical Journal*, 102(1), 66–74. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011>.
- Santodomingo, J. (2008). Ojo Seco. Congreso internacional de optometría contactología y óptica oftálmica. Gaceta óptica. Madrid- España. Pag 22-26.
- Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea. (2017). Guías Españolas para el tratamiento de la Enfermedad de Ojo Seco. Recuperado de: http://www.lasuperficieocular.com/resources/documents/guias_ojo_seco_ESOC_THEA.
- Tiffany, J.M. (2006). Tensión superficial de la lágrima. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, 81(7), 365-366. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912006000700002&lng=es&tlng=es.
- Torras, J., & Moreno, S. (2006). Lágrimas artificiales. *Annals d'oftalmologia: òrgan de les Societats d'Oftalmologia de Catalunya, Valencia i Balears*, 14(2), 70-74.
- Torrent, J. (2016). Langmuir Films study on lipid-containing artificial tears. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 140, 185-188.
- Triviño, J. (2003). Lubricantes oculares. *Farmacia profesional*. (17). Pag 29-34.
- Vitovič, P., Nikolelis, D. P., & Hianik, T. (2006). Study of calix[4]resorcinarene-dopamine complexation in mixed phospholipid monolayers formed at the air-water interface. *Biochimica et Biophysica Acta Biomembranes*, 1758(11), 1852–1861. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.08.011>

9. ANEXOS

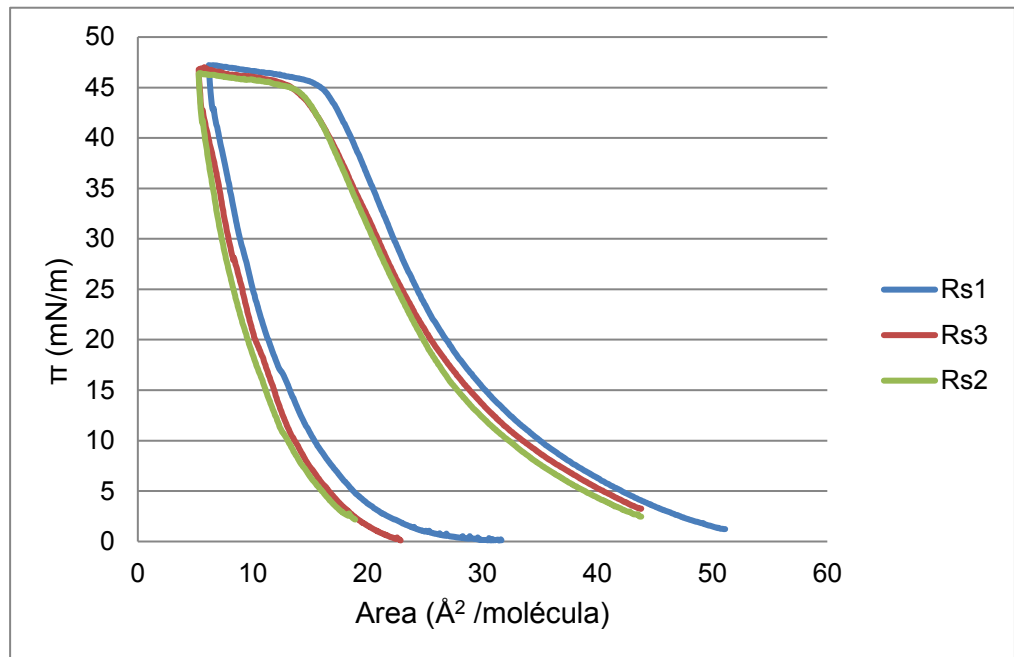
- En la gráfica se muestran 3 Isotermas Optrex rojo subfase H₂O temperatura 23°C, entre los cuales para los resultados se ha escogido Rn3 como isoterma 1.



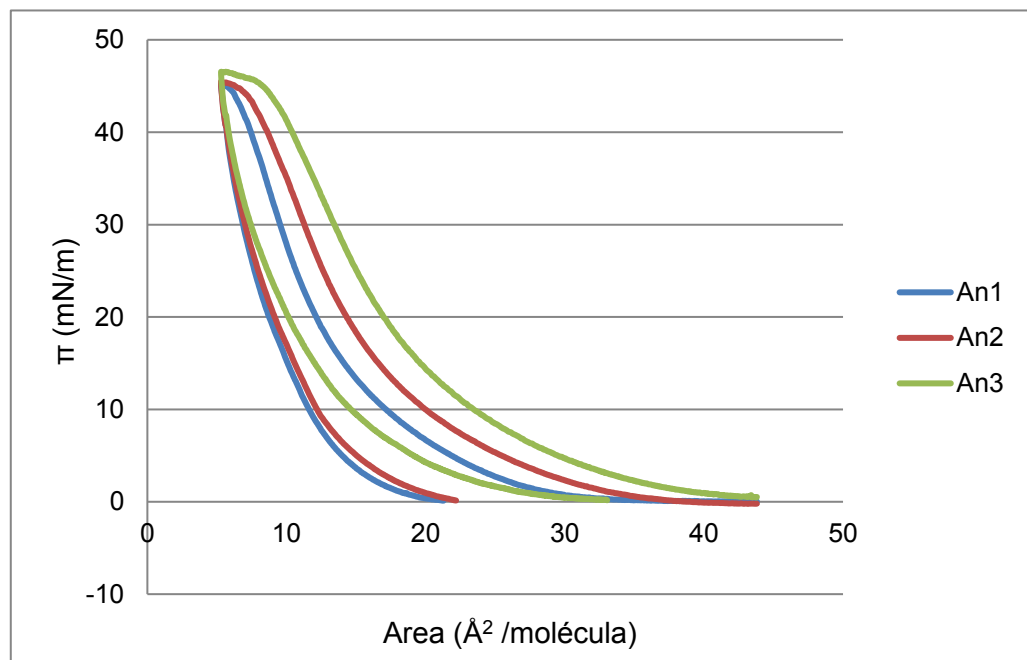
- En la gráfica se muestran 3 Isotermas Optrex rojo subfase NaCl temperatura 23°C, entre los cuales para los resultados se ha escogido Rs3



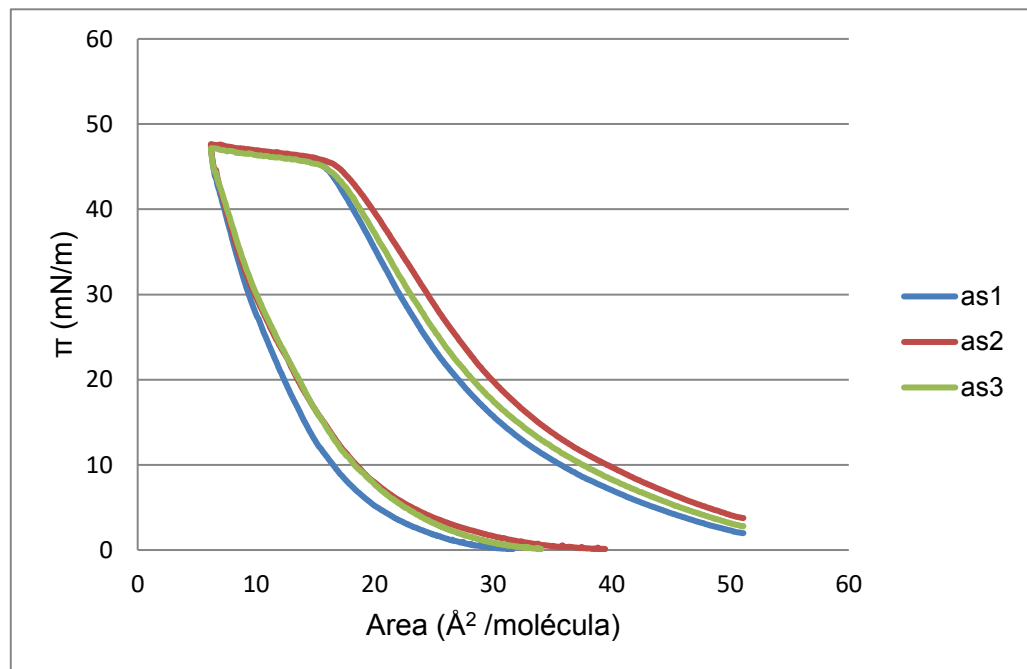
- En la gráfica se muestran 3 isothermas Optrex rojo subfase PBS temperatura 23°C, entre las cuales se ha escogido para los resultados Rp2.



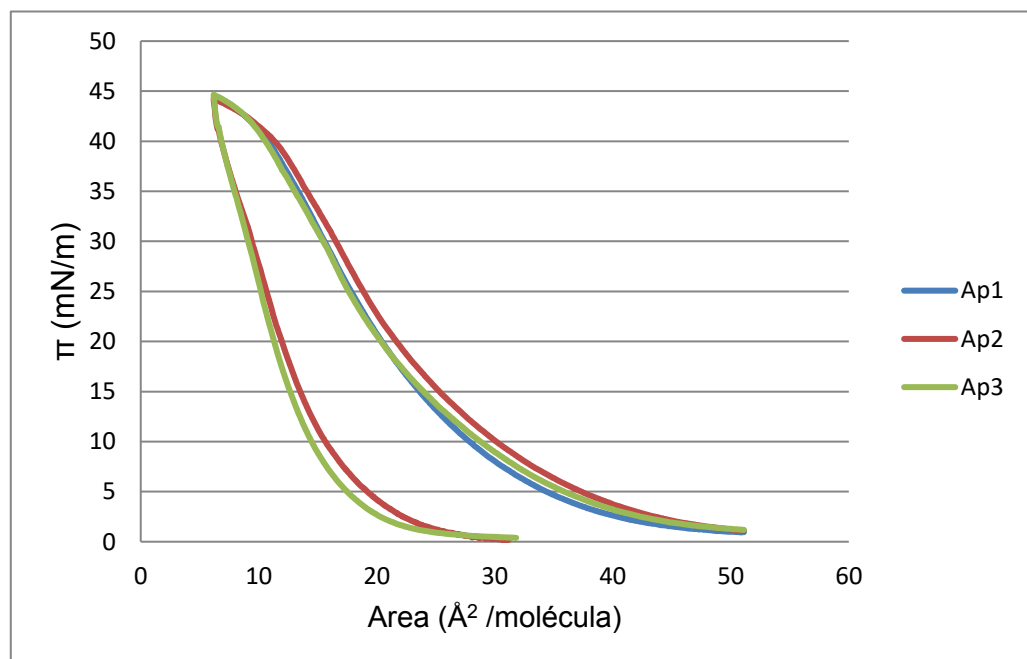
- En la gráfica se muestran 3 isothermas Optrex Amarillo subfase H₂O en temperatura 23°C, entre los cuales se ha escogido para los resultados An2 como Isotherma 2.



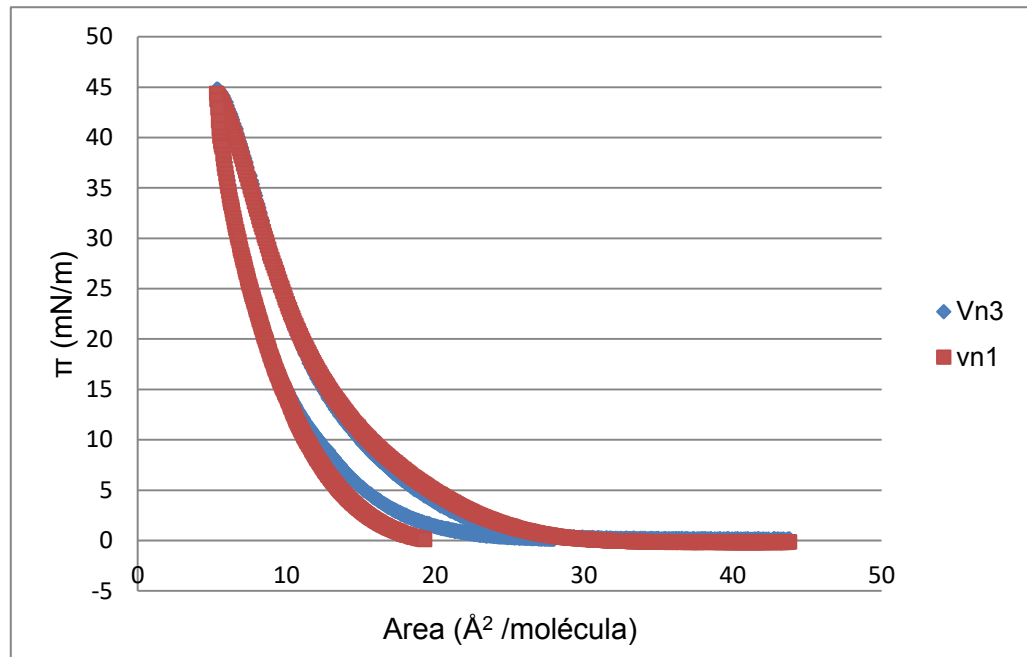
- En la gráfica se muestran 3 Isotermas Optrex Amarillo subfase NaCl en temperatura 23°C, entre los cuales se ha escogido para los resultados As1.



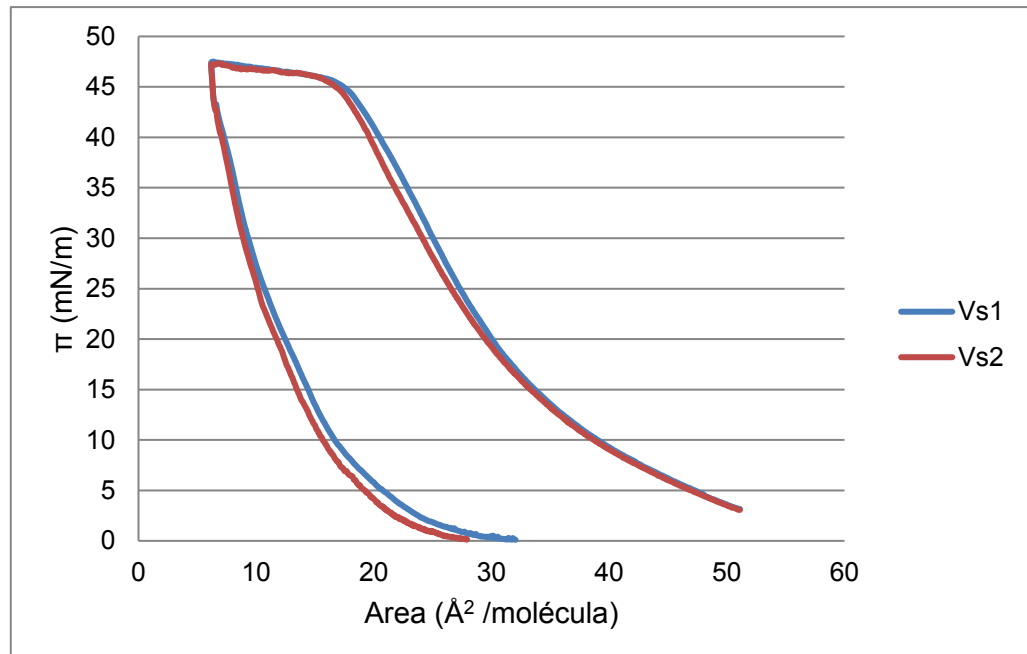
- En la gráfica se muestran 3 Isotermas Optrex Amarillo subfase PBS en temperatura 23°C, entre los cuales se ha escogido para los resultados Ap3.



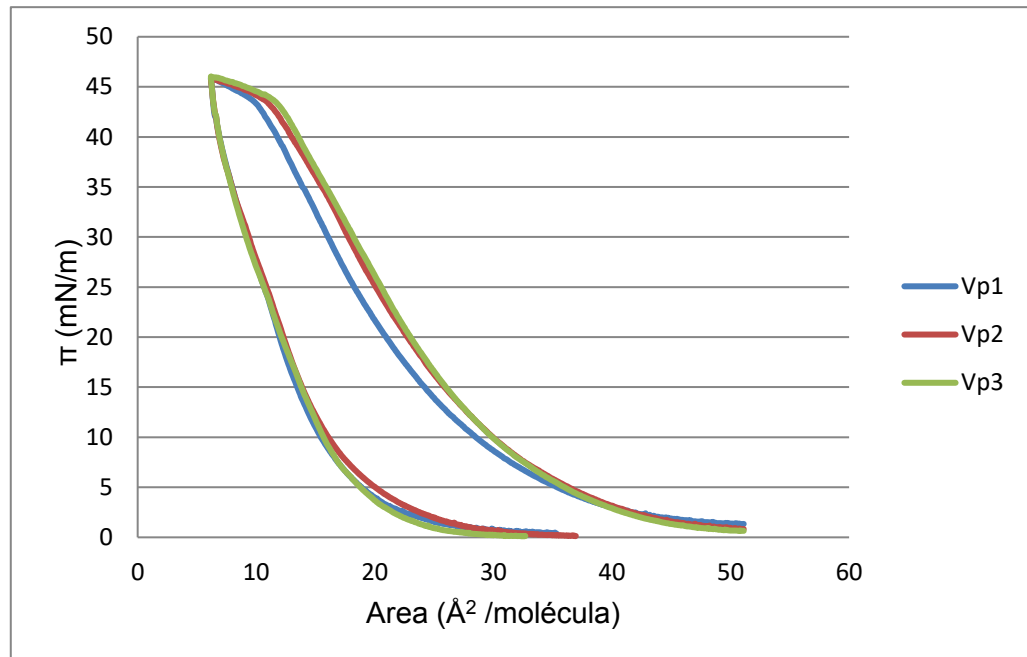
- En la gráfica se muestran 2 isothermas Optrex Verde subfase H₂O temperatura 23°C, entre los cuales se ha escogido para los resultados Vn1- Isotherma 3.



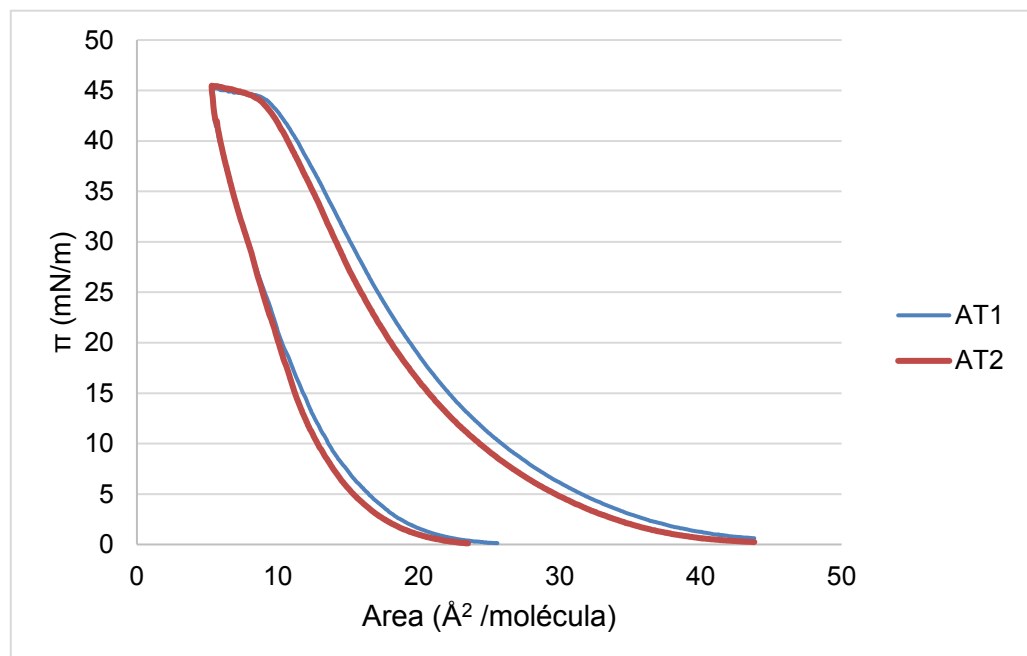
- En la gráfica se muestran 2 isothermas Optrex Verde subfase NaCl temperatura 23°C, entre los cuales se ha escogido para los resultados Vs1.



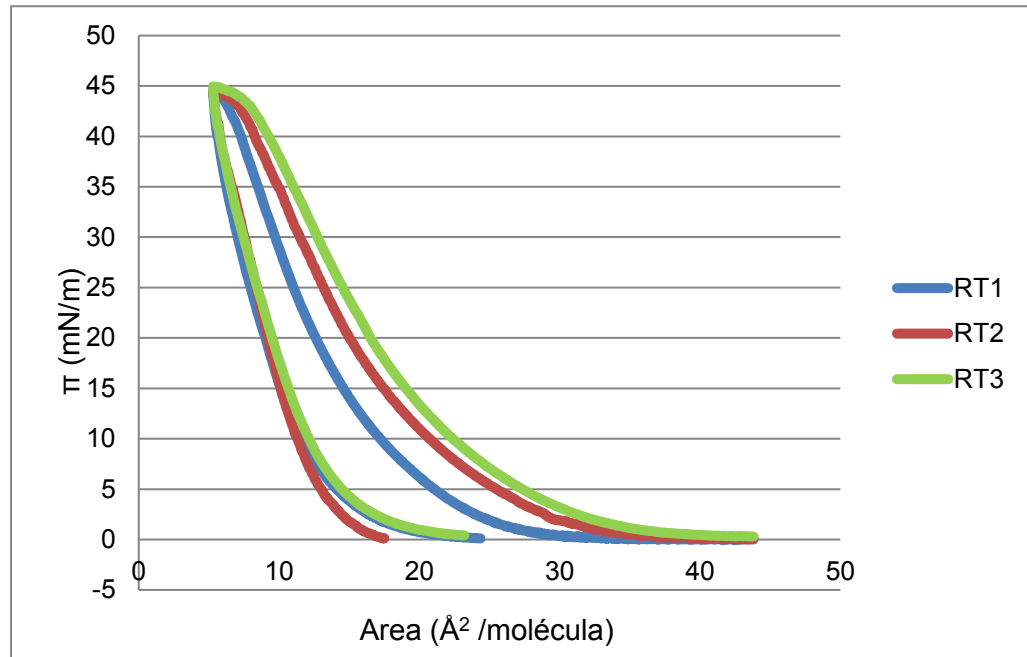
- En la gráfica se muestran 3 isothermas Optrex Verde subfase PBS temperatura 23°C, entre los cuales se ha escogido para los resultados Vp2.



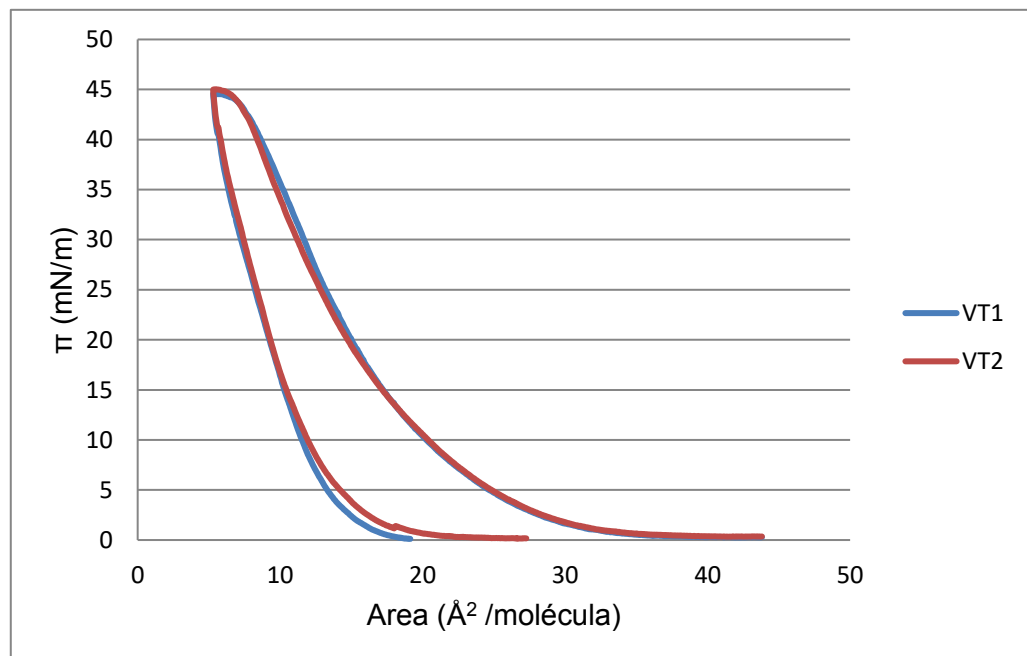
- En la gráfica se muestran 2 isothermas Optrex amarillo subfase H_2O temperatura 32°C, entre las cuales se escogió para los resultados At2.



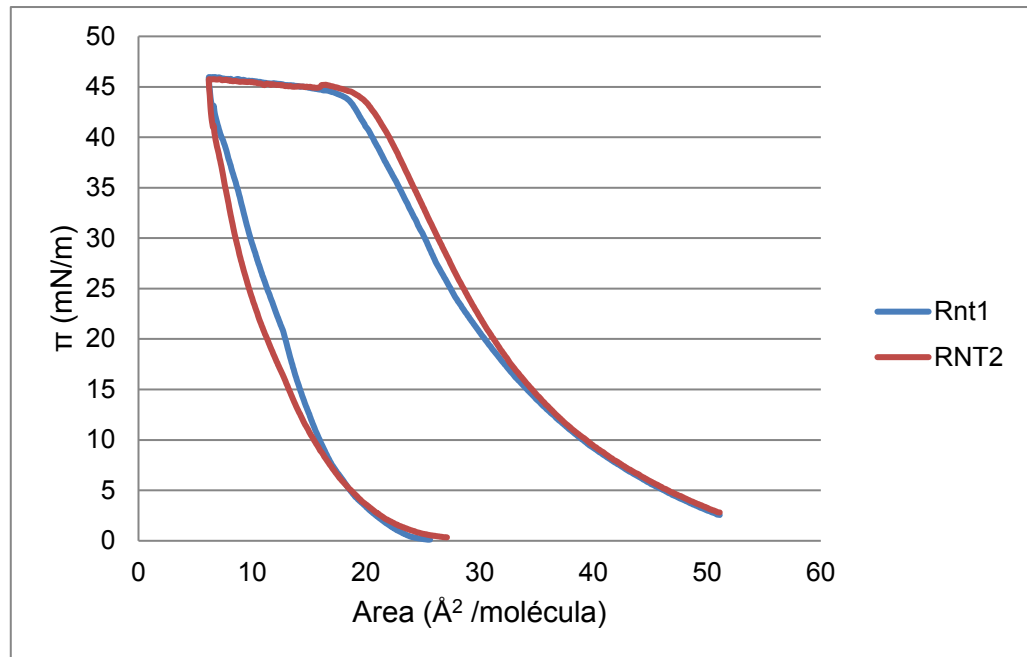
- En la gráfica se muestran 3 isothermas Optrex Rojo subfase H₂O temperatura 32°C, entre las cuales se escogió para los resultados Rt2.



- En la gráfica se muestran 2 isothermas Optrex Verde subfase H₂O temperatura 32°C, entre las cuales se escogió para los resultados Vt1.



- En la gráfica se muestran 2 isotermas Optrex Rojo subfase NaCl temperatura 32°C, entre las cuales se escogió para los resultados Rnt1.



- En la gráfica se muestran 2 isotermas Optrex Rojo subfase PBS temperatura 32°C, entre las cuales se escogió para los resultados Rpt1.

